

Über das polarographische Verhalten
und
die Autoxydation
einiger Phenolcarbonsäuren

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Manfred Ludas
aus Berlin
Berlin 1969

Über das polarographische Verhalten
und
die Autoxydation
einiger Phenolcarbonsäuren

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der

Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Manfred Ludas
aus Berlin
Berlin 1969



1. Referent: Prof. Dr. G. Schenck

2. Referent: Prof. Dr. R. Riemschneider

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Juli 1969

Tag der Promotion:

29. SEP. 1969

Die vorliegende Untersuchung wurde im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. Gerhard Schenck durchgeführt.

Herrn Professor Dr. Gerhard Schenck möchte ich für das stete Interesse am Fortgang der Arbeit und für die fachliche und menschliche Förderung, die ich durch ihn erfahren habe, herzlich danken.

Herrn Dr. Manfred Huke danke ich für seine wertvollen Ratschläge und die Bereitschaft, entstandene Probleme zu diskutieren.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A Einführung und Problemstellung	3
B Allgemeiner Teil	7
a) Synthese der Phenolcarbonsäuren	7
b) NMR-Spektren der Phenolcarbonsäuren	19
C Polarographische Messungen	23
a) Allgemeine Angaben	23
b) Anodische Oxydationen	24
c) Autoxydationsversuche	36
D Enzymatische Oxydationen	41
E Zusammenfassung	43
F Präparativer Teil	45
Allgemeine Angaben	45
Tribenzylgallussäure	45
Tribenzylgalloylchlorid	45
3.4.5-Tribenzylxybenzoyl-diazomethan	46
3.4.5-Tribenzylxy-phenylacetamid	47
3.4.5-Tribenzylxy-phenylelessigsäure	48
3.4.5-Tribenzylxy-phenylelessigsäurechlorid	48
3.4.5-Tribenzylxyphenylacetyl-diazomethan	49
β -(3.4.5-Tribenzylxyphenyl)-propionamid	50
β -(3.4.5-Tribenzylxyphenyl)-propionsäure	50, 53, 56
Gallussäuremethylester	51
Tribenzylgallussäuremethylester	52
3.4.5-Tribenzylxy-benzylalkohol	52
3.4.5-Tribenzylxy-benzylchlorid	53
3.4.5-Tribenzylxy-benzoesäurehydrazid	54
Benzolsulfonyl-gallhydrazid-tribenzyläther	55
Tribenzylgallusaldehyd	55
3.4.5-Tribenzylxy-Zimtsäure	56
β -(3.4.5-Tribenzylxyphenyl)-propionylchlorid	57
β -(3.4.5-Tribenzylxyphenyl)-propionyl- diazomethan	58

	<u>Seite</u>
γ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyramid	58
δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-buttersäure	59
δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyrylchlorid	60
δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyryl- diazomethan	61
σ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-valeramid	61
σ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-valeriansäure	62
3.4.5-Trihydroxy-phenylessigsäure	63
β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure	64
δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure	65
σ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure	66
3.4.5-Tribenzyloxyphenyl-chlormethylketon	67
β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-äthyl-chlor- methylketon	67
Literaturverzeichnis	69

A Einführung und Problemstellung

Die Oxydation durch Luftsauerstoff ist eine der wichtigsten Ursachen des Verderbens der Fette. Vor allem Fette, die in großem Maße ungesättigte Fettsäuren als Esterkomponente enthalten, sind von solchen Oxydationsvorgängen betroffen. Außerdem wird bei der Autoxydation der Fette auch noch eine Zerstörung carotinoider Pigmente und der fettlöslichen Vitamine A und E beobachtet, eine Erscheinung, die ernährungsphysiologisch nicht unbedenklich ist.

Schon lange ist bekannt, daß das Ranzigwerden der Fette durch Licht, Wärme und Spuren einiger Schwermetalle (Cu, Fe) katalysiert wird, durch sog. Antioxydantien aber gehemmt werden kann. Als solche Oxydationshemmer spielen natürlich vorkommende Stoffe, wie die Tocopherole, daneben aber auch Polyphenole eine ausgezeichnete Rolle.

Eine große Zahl von Publikationen hat die Untersuchung des Einflusses von Gallussäure und ihrer Derivate auf die Fettautoxydation zum Inhalt. Darüber hinaus sind zahlreiche Patente beantragt und erteilt worden, in denen der Gebrauch derartiger Antioxydantien geschützt wird.

In einem Patent (1) wird der Gebrauch einer Mischung, bestehend aus Gallussäureester mit einer organischen Säure, als antioxydierendes Mittel für fetthaltige Nahrungsmittel beschrieben.

Weiterhin werden zur Stabilisierung von Vitamin A und Carotin enthaltenden Fetten, wie Butter, Schmalz, Olivenöl etc., Salze der Gallussäure, wie z. B. Ammoniumgallat, Morpholingallat, Monoäthylammoniumgallat verwendet (2).

K.J.H.van Sluis(3) berichtet über die Wirksamkeit von Methyl-, Octyl- und Dodecylgallat und stellt gleichzeitig fest, daß im Tierversuch keine schädigenden Wirkungen an der Ratte beobachtet werden konnten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt B. R. Roy (4), der die letale Dosis des Gallussäureäthylesters mit 581,2 mg/100 g Körpergewicht an der Ratte ermittelte, aber bei längerer Zufuhr kleinerer Mengen Äthylgallat keine Anzeichen für eine chronische Toxizität beobachtete.

B. R. Roy (5) untersuchte weiterhin die Stabilität von Vitamin A-Acetat in verschieden behandelten Erdnußölen und stellte fest, daß die Anwesenheit von Vitamin A die Verderblichkeit des Erdnußöles erhöht, Äthylgallat aber eine deutliche Schutzwirkung auf das Vitamin-Öl-Gemisch ausübt.

Nicht nur zum Schutz von Fetten und Ölen werden Gallussäurederivate herangezogen, sondern auch als Zusatz von Pökelsalz beim Pökeln von Fleisch (6), zum Haltbarmachen von Käse, Milch und Eipulver sowie öllöslichen Vitaminen (7) und zur Stabilisierung von Trockenmilch (8).

Ss. Ss. Djatschenko und P. Ja. Potschinok (9) erkannten, daß ein Zusatz von 3-4 mg Na-Gallat zu 10.000 i. E. Penicillin auf das Antibiotikum stabilisierend einwirkt. Die Verfasser führen diese Tatsache auf die antioxydierende Eigenschaft des Na-Gallats zurück.

Auch als wirksame Komponente zum Schutz von Nahrungsmitteln gegen Pilzbefall, besonders Schimmelpilze, werden Gallussäure-octyl- und -dodecylester verwendet (10).

In einem Schweizer Patent (11) werden Gallussäureester als Stabilisatoren von mineralischen und synthetischen Uhren- und Feinmechanikerölen beschrieben.

In einer neueren Arbeit untersuchten F. Houdouin und M. Loury (12) die Autoxydation von als Ausgangsmaterial für die Seifenherstellung verwendeten Talg bei 60°C und stellten durch Kontrolle der Peroxidzahl fest, daß Pyrogallol, Gallussäurepropyl-, -octyl- und -dodecylester die Autoxydation hemmen.

Die Wirkung der Antioxydantien ist noch nicht eindeutig geklärt. Während der sogenannten Induktionsperiode, innerhalb der sich

die Peroxidzahl des Fettes nicht ändert, erfolgt eine Zerstörung des Antioxydants. Erst wenn dieses verbraucht ist, beginnt das Fett zu verderben. Polyphenole, die in o- oder p-Stellung zwei oder mehrere Hydroxygruppen tragen, sind besonders wirksam. Sind die freien Hydroxygruppen blockiert, dann verlieren die Verbindungen ihre antioxydative Wirkung (13).

Die vorliegende Untersuchung sollte klären, ob sich einige neue Phenolcarbonsäuren, die wie die Gallussäure drei phenolische Hydroxygruppen in vicinaler Stellung enthalten, als Antioxydantien eignen. Saburo Tamura, Kazuhiko Okuma und Tadahiko Hayashi (14) hatten nämlich, ausgehend von der Protocatechusäure, einige Phenolcarbonsäuren synthetisiert und erkannt, daß die Ester der Homoprotocatechusäure, der δ -(3.4-Dihydroxyphenyl)-buttersäure, der ϵ -(3.4-Dihydroxyphenyl)-valeriansäure und der ϵ -(3.4-Dihydroxyphenyl)-capronsäure eine gute antioxydative Wirksamkeit haben und den Estern der Protocatechusäure überlegen sind. Die japanischen Autoren prüften die Inhibitorwirkung der obengenannten Verbindungen, indem sie die Peroxidzahl eines Fettes kontrollierten, dem die Phenolcarbonsäuren zugesetzt waren. Diese Arbeit sollte mit Hilfe der Polarographie zunächst Aussagen über das Oxydationsverhalten von 3.4.5-Trihydroxyphenylelessigsäure I, β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure II, δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure III und der δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure IV (Abb. 1) ermöglichen. Weiter sollte versucht werden, auf polarographischem Wege die Bedingungen, unter denen die Autoxydation der genannten Phenolcarbonsäuren eintritt, festzulegen. Außerdem war zu prüfen, ob die fermentative Oxydation der Phenolcarbonsäuren mit Phenoloxydase beim Vergleich mit den Halbstufenpotentialen Abhängigkeiten erkennen läßt. 3.4.5-Trihydroxyphenylelessigsäure ist bereits 1951 von J. H. Birkinshaw, A. Bracken, S.E. Michael und H. Raistrick (15) erwähnt worden. Sie isolierten diese Verbindung als Abbauprodukt des Fuscins, eines Pilzmetaboliten. Die übrigen Phenolcarbonsäuren sind in der Literatur noch nicht beschrieben.

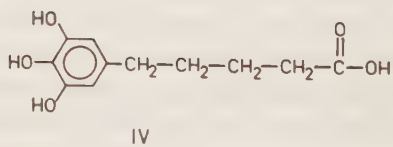
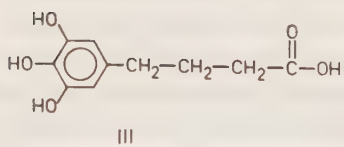
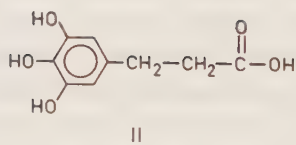
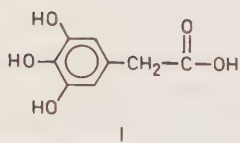
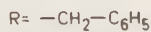
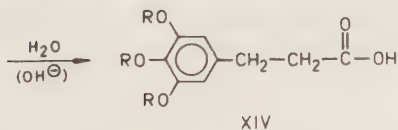
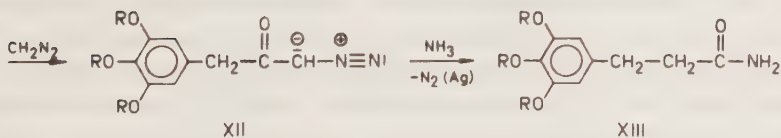
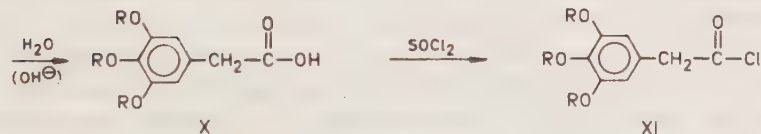
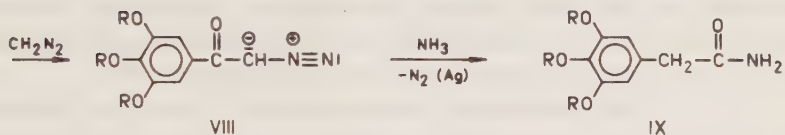
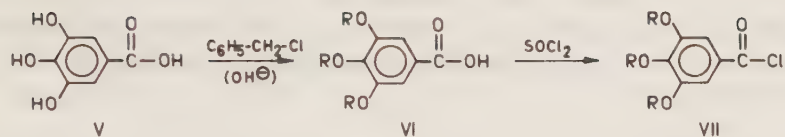


Abb. 1

Um diesen Weg beschreiten zu können, mußten die phenolischen Gruppen der Gallussäure in geeigneter Form geschützt werden. Die Schutzgruppe mußte dabei stabil gegenüber allen Einwirkungen sein, denen das Molekül unterworfen werden sollte und an der gewünschten Stelle des Syntheseweges leicht abspaltbar sein. Das Methylieren der Hydroxygruppen schied aus, denn obwohl die Methoxygruppe stabil und auch leicht spaltbar ist, hatte sie den Nachteil, daß die Spaltung nach den üblichen Verfahren in wässriger Lösung durchgeführt wird. Die zu erwartenden Phenolcarbonsäuren würden aufgrund ihrer guten Wasserlöslichkeit nur schwer und in schlechter Ausbeute gewinnbar sein. Diese Vermutung bestätigte sich bei der Darstellung der 3.4.5-Trihydroxyphenylelessigsäure I (Homogallussäure) in nur mäßiger Ausbeute durch Entmethylierung der 3.4.5-Trimethoxy-phenylelessigsäure, die nach der Vorschrift von K. H. Slotta und J. Müller (16) im Arndt-Eistert'schen Verfahren zugänglich war. Wesentlich vorteilhafter schien die Benzylschutzgruppe zu sein, die einerseits stabil genug und andererseits durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Kohle-Katalysator im nichtwässrigen Medium sehr bequem und sauber abspaltbar ist. Die Durchführung der Synthese zeigte dann später die Vorteile der Benzylgruppe deutlich.

Aus der nach C. J. Cavallito und J. S. Buck (17) darstellbaren Tribenzylgallussäure VI (Schema I) wurde das von den gleichen Autoren beschriebene Säurechlorid VII erhalten, dessen Umsetzung mit Diazomethan in einem Äther-Methylenchlorid-Gemisch das 3.4.5-Tribenzyl-oxybenzoyl-diazomethan VIII ergab. Dessen Umlagerung zum 3.4.5-Tribenzyl-homogallussäureamid IX machte anfangs große Schwierigkeiten, denn es zeigte eine große Stabilität. Die in vielen Versuchen immer weiter verbesserten, auch zur Umlagerung der übrigen Diazoketone geeigneten Versuchsbedingungen ließen dann das Amid in guten Ausbeuten zugänglich werden. Die Zersetzung des Diazoketons wurde unter Einleiten von Ammoniak in wässrigem Dioxan vorgenommen, wobei im siedenden Wasserbad erhitzt wurde. Tribenzylhomogallussäure X wurde durch alkalische Verseifung des Amides erhalten. Amid IX und Säure X sind bereits von A. Carlsson, M. Lindqvist, S. Filahromadko und H. Corrodi über eine Nitrilsynthese ausgehend vom

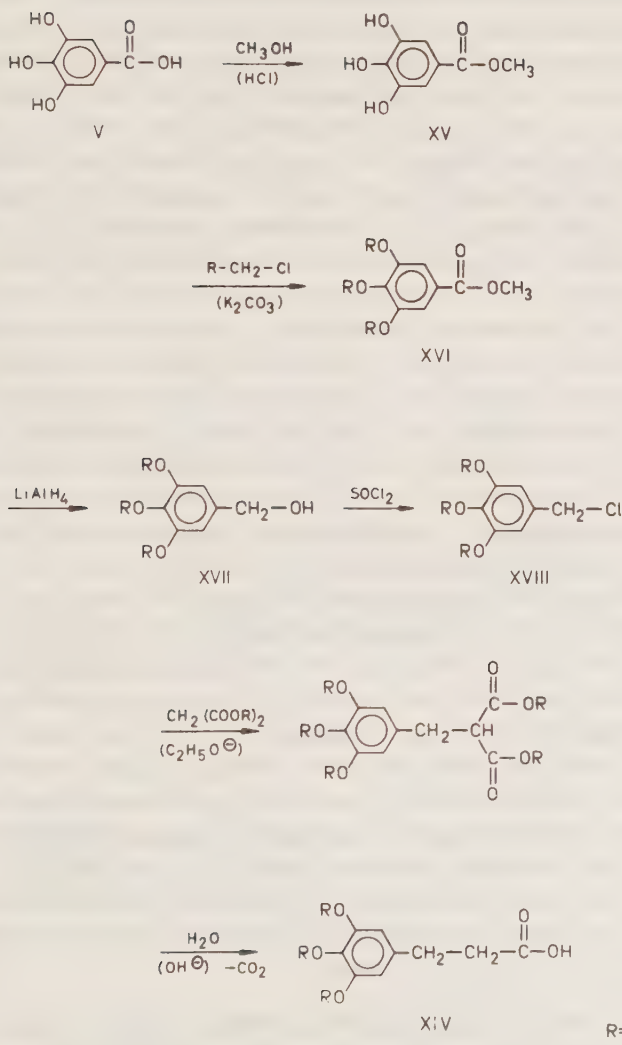
Scheme I



3.4.5-Tribenzyloxy-benzylchlorid hergestellt worden (18). Aus der benzylierten Homogallussäure X wurde mit Thionylchlorid das Säurechlorid XI, durch Umsetzung mit Diazomethan das Diazoketon XII und daraus durch Umlagerung das β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionamid XIII erhalten, durch dessen alkalische Verseifung die β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure XIV zugänglich war.

Der bis zu dieser Stufe beschriebene Syntheseweg ist insofern unbefriedigend, als die Propionsäure immer nur in relativ kleinen Mengen anfiel. Aus Gründen der sicheren Handhabung können die Umsetzungen mit Diazomethan nicht beliebig vergrößert werden. Es wurde deshalb nach einer Methode gesucht, die β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure in größeren Mengen bequemer herzustellen. Dabei bot sich zunächst der häufig in der organischen Chemie durchgeführte Weg über die Malonester-synthese an (Schema II). Durch die Arbeit von A. Carlsson und Mitarbeiter (18) war das 3.4.5-Tribenzyloxy-benzylchlorid XVIII zugänglich. Gallussäure V wurde mit Methanol verestert, der Methylester XV in Cyclohexanon bei Anwesenheit von Kaliumcarbonat mit Benzylchlorid zum Tribenzylgallussäuremethylester XVI umgesetzt. Die Reduktion dieses Esters mit Lithiumalanat ergab 3.4.5-Tribenzyloxy-benzylalkohol XVII, der mit Thionylchlorid zum oben erwähnten substituierten Benzylchlorid XVIII reagierte. Dieses wurde in der üblichen Weise mit Natriummalonester in Äthanol umgesetzt, der entstehende substituierte Benzylmalonester ohne ihn zu isolieren alkalisch verseift und nach Zusatz von Schwefelsäure durch Extraktion mit Chloroform die entsprechende Benzylmalonsäure erhalten. Beim Erhitzen auf 180°C decarboxylierte diese Säure, wobei die β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure XIV anfiel. Die Ausbeute dieses Syntheseweges war ebenfalls unbefriedigend.

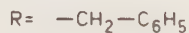
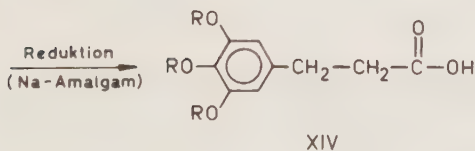
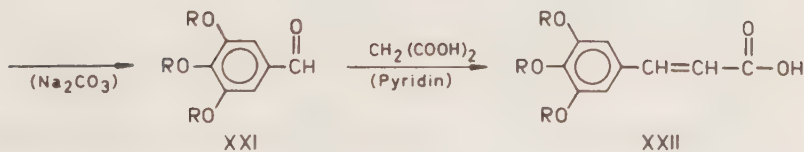
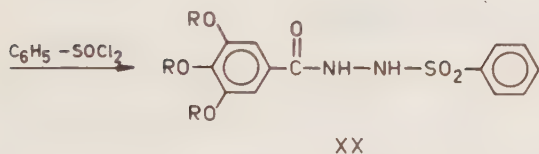
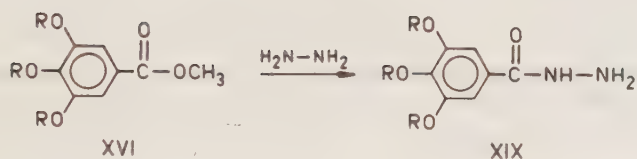
Schema II



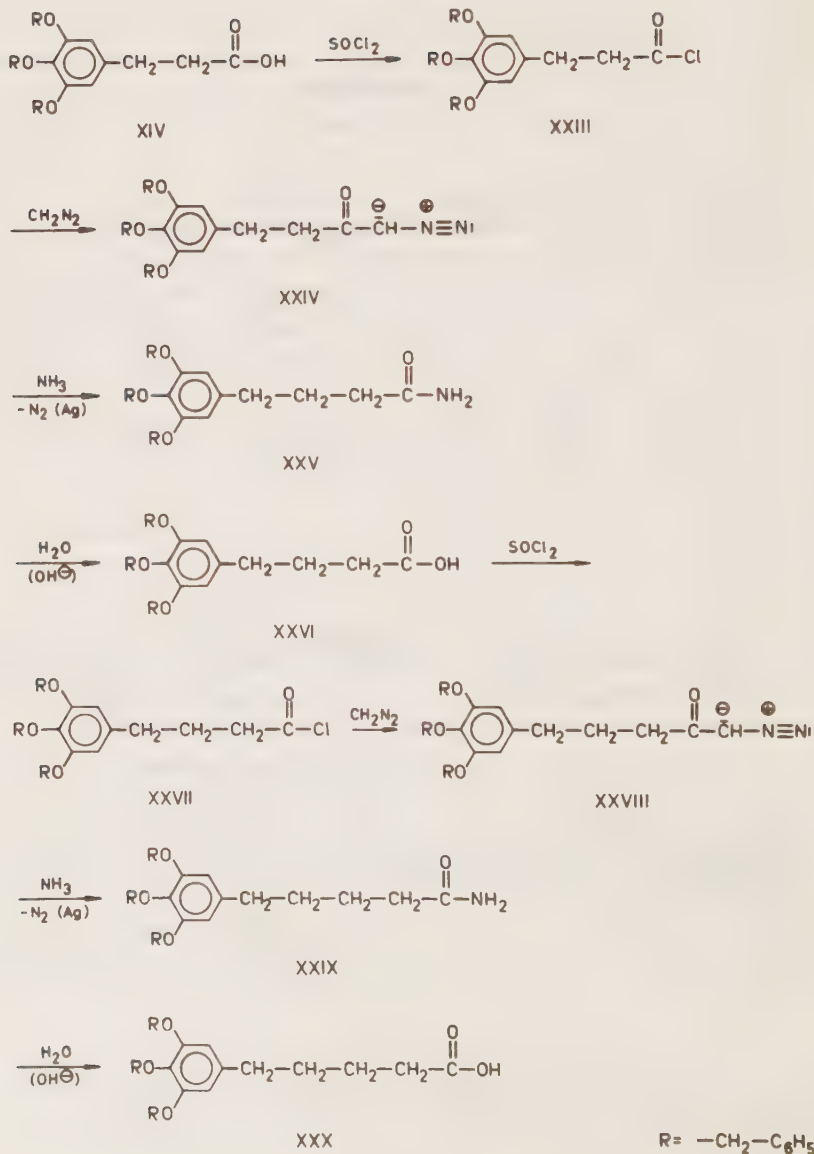
Aussichtsreicher schien ein weiterer Weg zu sein. R. O. Clinton und T. A. Geissmann (19) hatten Tribenzylgallusaldehyd darstellen können. Dieser Aldehyd XXI (Schema III) entsteht durch Zersetzung von Bonzolsulfonyl-gallhydrazid-tribenzyläther XX bei 160°C durch Natriumcarbonat. Das erwähnte Sulphydrazid ist darstellbar aus dem Hydrazid XIX durch Umsetzung mit Benzolsulfochlorid in Pyridin. Das Tribenzylgallhydrazid XIX wird in üblicher Weise aus dem Ester XVI durch Reaktion und Hydrazin erhalten. Tribenzylgallusaldehyd ließ sich in Pyridin bei Anwesenheit von Piperidin als Katalysator mit Malonsäure kondensieren, wobei unter CO₂-Abspaltung in befriedigender Ausbeute 3.4.5-Tribenzyloxy-zimtsäure XXII entstand. Die Kondensation von Aldehyden mit Malonsäure unter katalytischem Einfluß einer organischen Base ist als Knoevenagel-Reaktion in die Literatur eingegangen. Der Versuch, durch selektive Hydrierung die 3.4.5-Tribenzyloxy-zimtsäure in die β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure XIV überzuführen, befriedigte nicht. Der Hinweis von C. Schöpf und L. Winterhalder (20), Platin-Katalysator würde nicht hydrogenolytisch auf die Schutzgruppen einwirken, konnte nicht bestätigt werden. Aus dem Wasserstoffverbrauch bei der Hydrierung der 3.4.5-Tribenzyloxy-zimtsäure war ersichtlich, daß die Abspaltung der Benzylgruppen eintrat. Das nach der Aufarbeitung anfallende Hydrierungsprodukt gab mit FeCl₃ eine deutliche Blaufärbung, ein Hinweis auf freie phenolische OH-Gruppen. Lediglich bei der Verwendung von Raney-Nickel-Katalysator war die Doppelbindung der Zimtsäure hydrierbar, aber auch hier trat parallel eine teilweise Abspaltung der Schutzgruppen ein. Das Reaktionsprodukt war nur durch mehrmalige Umkristallisation zu reinigen, eine schlechte Ausbeute war die Folge. In glatter Reaktion ließ sich aber die Zimtsäure mit Natriumamalgam in wässrigem Dioxan bei 60°C zur Propionsäure XIV reduzieren, die dadurch in präparativ lohnenden Mengen für die weitere Synthese zur Verfügung stand.

Die β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure reagierte mit Thionylchlorid zum entsprechenden Säurechlorid XXIII (Schema IV), das mit Diazomethan zum β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionyl-diazomethan XXIV umgesetzt wurde.

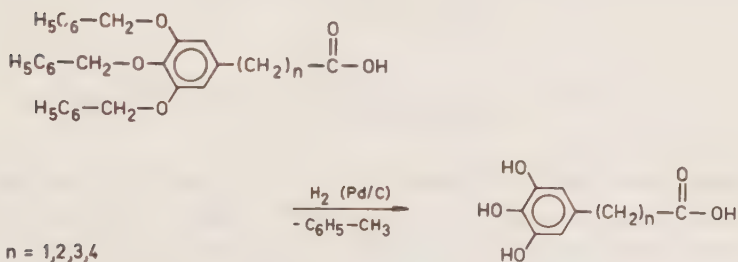
Schema III



Scheme IV



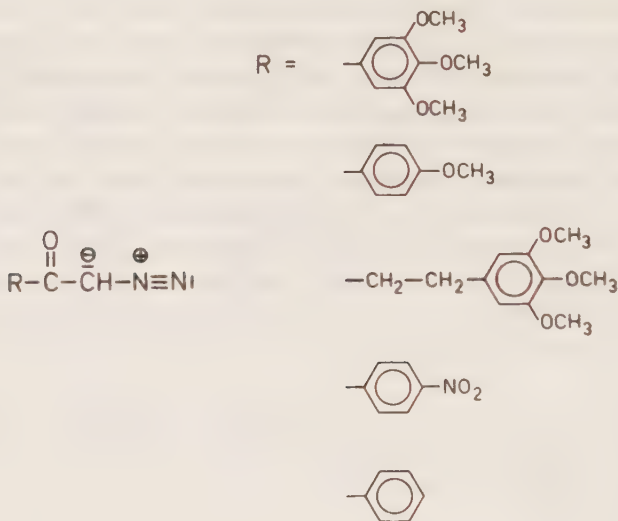
Die Umlagerung dieses Diazoketons zum δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyramid XXV und dessen Verseifung zur δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-buttersäure XXVI konnten ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden. Auch die weiteren Schritte, die Darstellung des δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyrylchlorides XXVII, die Umsetzung des Säurechlorides mit Diazomethan zum δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyryl-diazomethan XXVIII, dessen Umlagerung zum δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-valeramid XXIX und die anschließende Verseifung zur δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-valeriansäure XXX gingen glatt. Das Butyrylchlorid XXVII konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und wurde als unreiniges Öl weiterverarbeitet. Die Abspaltung der Benzylgruppen



wurde durch Hydrierung in Dioxan mit Palladium-Kohle-Katalysator (10 % Pd) bei Temperaturen zwischen 50 und 60°C erreicht.

Die einzelnen Syntheseschritte konnten sehr gut durch die IR-Spektren, die neben den mikroanalytischen C-, H- und N-Analysen zur Identifizierung der betreffenden Verbindungen angefertigt wurden, verfolgt werden. Die Spektren der vergleichbaren homologen Verbindungen weisen alle ausnahmslos die aus der Literatur (21) bekannten Absorptionsmerkmale auf. Spektren von Diazoketonen, die in der genannten Monographie noch nicht angeführt werden, waren bereits Gegenstand einer Diskussion in einer Arbeit von P. Yates, B. L. Shapiro, N. Yoda und J. Fugger (22).

Die Autoren untersuchten Diazoketone vom Typ



und fanden drei typische Banden. Die erste Absorption sollte bei Wellenlängen von $4,76 - 4,79 \mu$ ($2101 - 2088 \text{ cm}^{-1}$) zu beobachten sein, die zweite im Bereich von $6,07 - 6,23 \mu$ ($1647 - 1605 \text{ cm}^{-1}$) und die dritte zwischen $7,2$ und $7,5 \mu$ ($1389 - 1333 \text{ cm}^{-1}$).

Als Beispiel für die hier dargestellten Diazoketone sei das Spektrum des β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionyl-diazomethans XXIV (siehe Schema IV) angeführt (Abb. 2). Dieser Aufnahme gleichen auch die Spektren der Diazoketone VIII, XII und XXVIII (Schema I und IV). Auffallend ist die starke Absorption bei 2110 cm^{-1} , eine typische Bande, die sich gut zur Identifikation von Diazoketonen heranziehen läßt. Die von den obengenannten Autoren erwähnten Banden bei 1650 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} sind ebenfalls vorhanden, doch scheint gerade die Absorption bei der größeren Wellenlänge, die Yates und Mitarbeiter für die Charakterisierung der Diazoketone brauchbar fanden, kaum für diesen Zweck geeignet, da diese Bande auch im Spektrum des β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-äthyl-chlormethylketons XXXII, wenn auch mit geringerer Intensität, auftritt (Abb. 3).

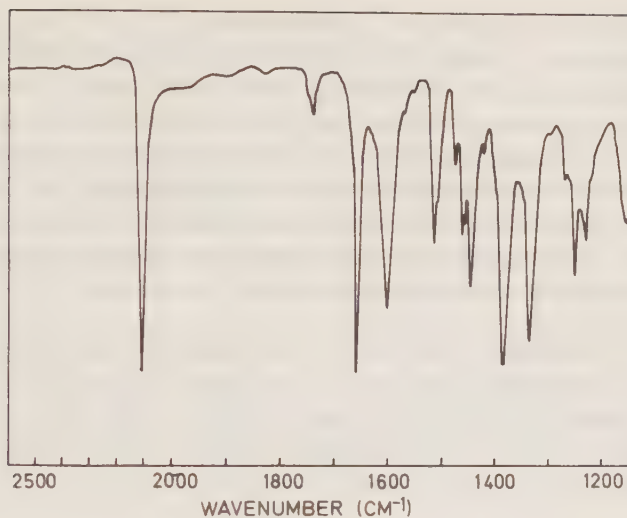


Abb. 2
IR-Spektrum des β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionyl-
diazomethans

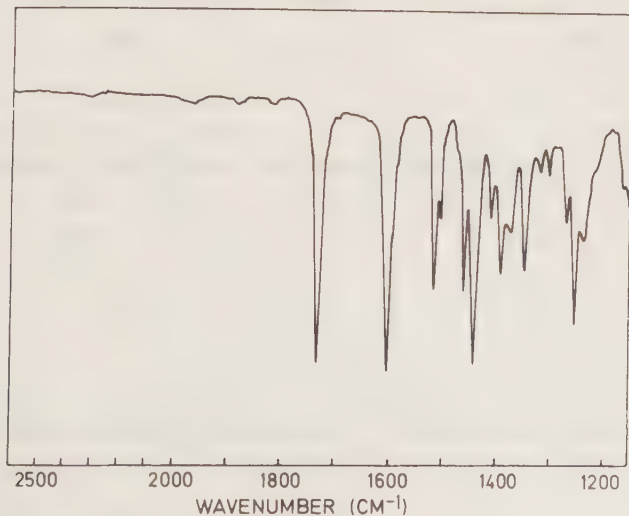
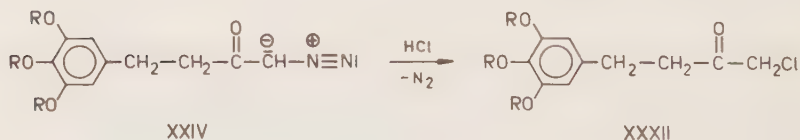
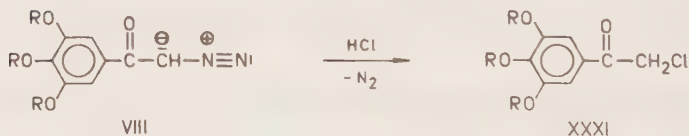


Abb. 3
IR-Spektrum des β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-äthyl-
chlormethylketons

Die Absorption bei 1650 cm^{-1} verschwindet bei der Überführung des Diazoketons in das Chlorketon XXXII. Es müßte jedoch noch untersucht werden, ob diese Bande nicht der Carbonyl-Valenzschwingung zugeordnet werden muß, zumal bekannt ist, daß diese Bande bei ungesättigten Substituenten in α -Stellung zur CO-Gruppe zu kleineren Wellenzahlen hin verschoben wird. Die beim Chlorketon beobachtete Absorption bei 1730 cm^{-1} entspräche dann der durch α -Halogensubstitution etwas zu höheren Wellenzahlen hin verschobenen Carbonylabsorption.

Analoge Verhältnisse zeigt auch der Vergleich der Spektren von 3.4.5-Tribenzyloxybenzoyl-diazomethan VIII und von 3.4.5-Tribenzyloxyphenyl-chlormethyl-keton XXXI. Die beiden Chlorketone wurden aus den entsprechenden Diazoketonen durch Umsetzung mit Chlorwasserstoff in Dioxan erhalten.



b) NMR-Spektren der Phenolcarbonsäuren

Von den vier hergestellten Phenolcarbonsäuren wurden die NMR-Spektren unter Verwendung von D_2O als Lösungsmittel aufgenommen. Die Abbildungen zeigen, daß die beiden aromatischen Protonen in 2- und 6-Stellung bei allen vier Säuren ein Singulett zwischen 6,68 und 6,78 PPM ergeben. Beim Vergleich der Signale der aliphatischen Protonen der einzelnen Säuren erkennt man, daß diese eine unterschiedliche chemische Verschiebung zeigen. So findet man im Spektrum der 3.4.5-Trihydroxy-phenylelessigsäure ein Singulett bei 3,82 PPM, während die Methylenprotonen der β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure bei 2,93 PPM ein Triplett ergeben. δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure und σ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure zeigen im Spektrum jeweils 2 Multipletts. Die Schwerpunkte dieser Multipletts liegen bei der Buttersäure bei 2,72 und 2,22 PPM, während die der Valeriansäure bei 2,65 und 1,82 PPM zu finden sind. Dabei ist das bei höherem Feld auftretende Multiplett in der Buttersäure den Protonen der β -ständigen CH_2 -Gruppe, bei der Valeriansäure den Protonen der β - und δ -ständigen CH_2 -Gruppen zuzuordnen.

Im Spektrum der σ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure tritt zusätzlich ein Signal bei 4,04 PPM auf. Dieses Signal kann erklärt werden durch die Annahme, daß die Substanz bei der einmaligen Umkristallisation aus Essigester-Ligroin des bei der Hydrierung in Dioxan anfallenden Rohproduktes das in den Kristallen eingeschlossene Dioxan nicht verloren hat. Die substituierte Valeriansäure enthält, wie aus dem Spektrum zu ersehen ist, ein halbes Mol Dioxan. Unter dieser Voraussetzung stimmt auch die CH-Analyse mit hinreichender Genauigkeit. Wie später (siehe Seite 28) noch gezeigt wird, weisen auch die Polarogramme der substituierten Valeriansäure kleinere Diffusionsgrenzströme, übereinstimmend mit dem Vorhandensein von Kristall-Dioxan, auf. Zum Beweis für die Lage des Signals der acht identischen Methylenprotonen im Dioxan wird dessen NMR-Spektrum abgebildet.

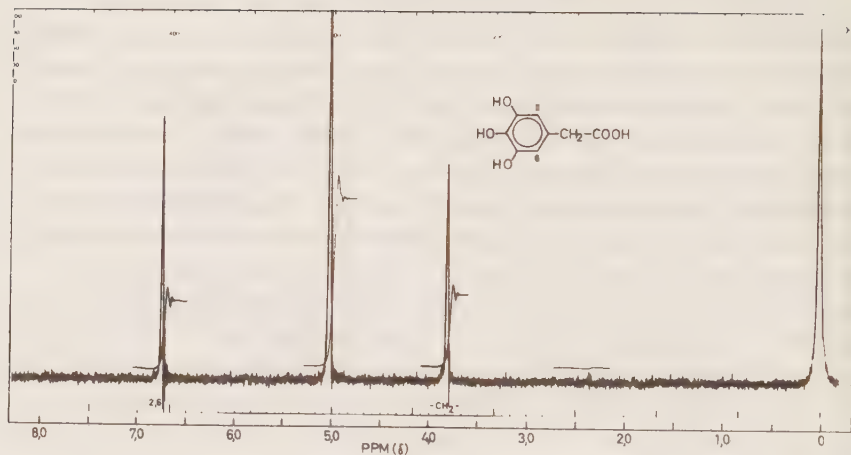


Abb. 4
NMR-Spektrum der 3.4.5-Trihydroxy-phenylelessigsäure

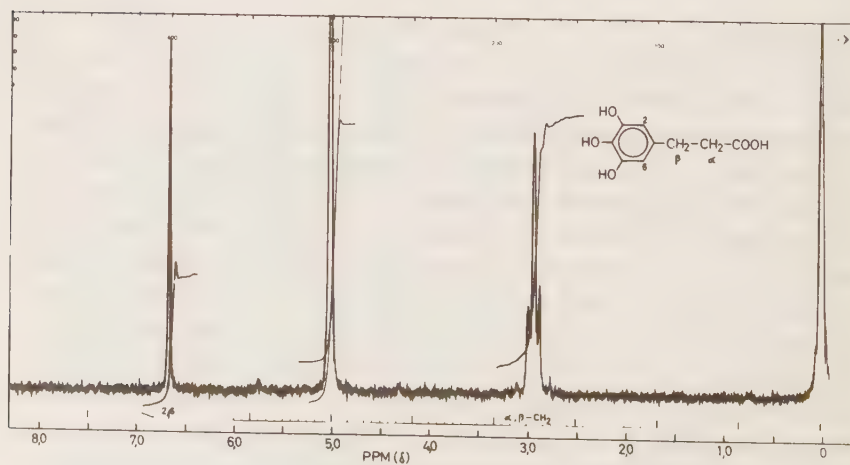


Abb. 5
NMR-Spektrum der β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure

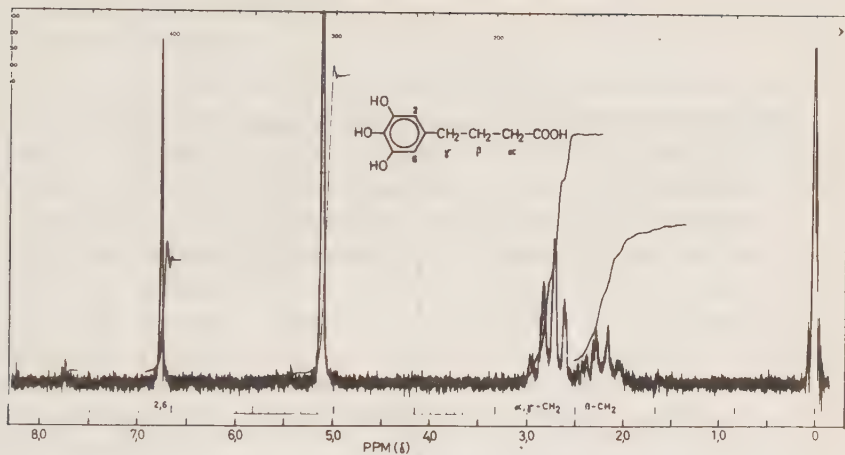


Abb. 6
NMR-Spektrum der γ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure

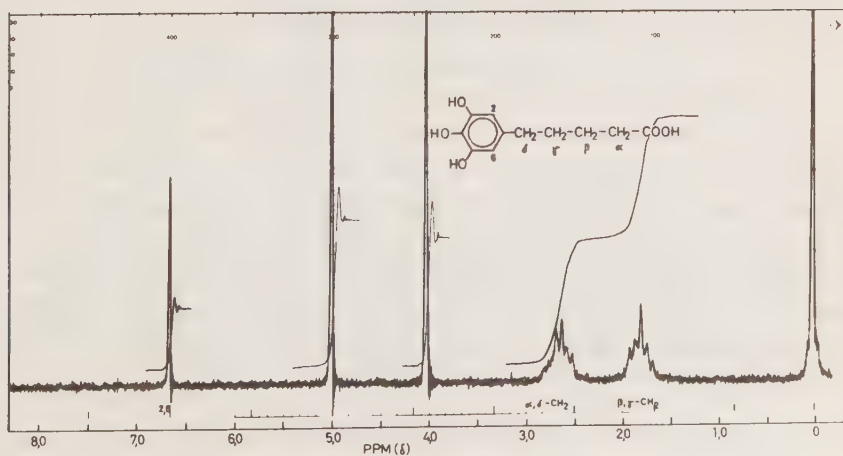


Abb. 7
NMR-Spektrum der γ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure

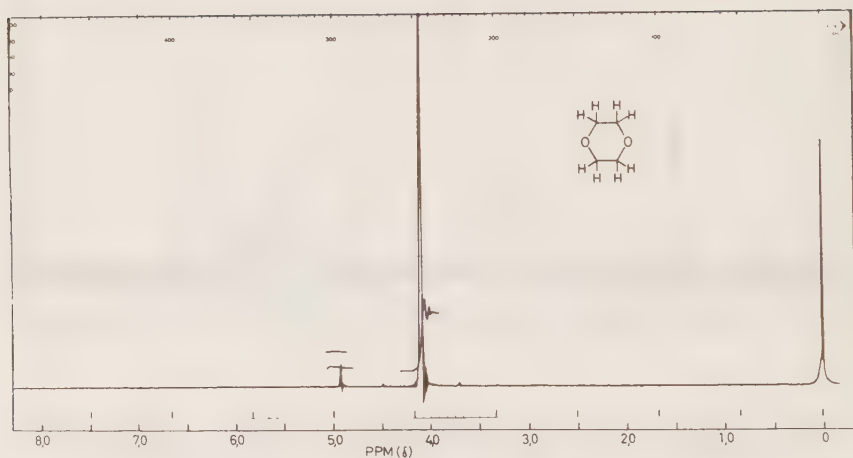


Abb. 8
NMR-Spektrum des Dioxans

In den Spektren der vier Phenolcarbonsäuren ist jeweils zusätzlich noch ein weiteres starkes Signal zwischen 5,0 und 5,1 PPM zu sehen, das durch H_2O , als Verunreinigung im D_2O enthalten, verursacht wird. Die phenolischen Protonen geben, da D_2O als Lösungsmittel verwendet wurde, keine Signale.

C Polarographische Messungen

a) Allgemeine Angaben

Für die Durchführung der Untersuchungen stand ein Polarograph der Firma Radiometer (Kopenhagen), das Modell PO4 mit automatischem Tintenschreiber, zur Verfügung. Auch das Zubehör wie Kapillare, Stativ und Elektrolysegefäß wurde von der gleichen Firma geliefert. Für die Messungen wurde ein Standard-Puffer nach Britton-Robinson verwendet. Durch Zusammengeben zweier Grundlösungen (Lösung a: 0,04 m Essigsäure, 0,04 m Phosphorsäure, 0,04 m Borsäure; Lösung b: 0,3 n NaOH) wurden Lösungen mit dem gewünschten pH-Wert erhalten. Da die Depolarisatorkonzentrationen immer kleiner als 10^{-3} m waren, brauchte dem Puffer der angegebenen Zusammensetzung kein Leitsalz mehr zugesetzt zu werden.

Vor der Aufnahme der Polarogramme wurden die Lösungen in jedem Falle 10 Minuten lang mit reinem Stickstoff der Firma Osram (Berlin) begast. Der pH-Wert wurde nach der Aufnahme der Polarogramme, also nach der Begasung, potentiometrisch gemessen. Das Einleiten von Stickstoff war notwendig, um den in wässrigen Lösungen immer vorhandenen gelösten Sauerstoff zu entfernen, da dieser auch an der tropfenden Quecksilberelektrode reduziert wird und so störende Stufen im Polarogramm ergibt.

Die Kapillare der Quecksilbertropfelektrode hatte bei einer Höhe der Quecksilbersäule von 58 cm eine Tropfgeschwindigkeit von 3,1 sec/Tropfen (ohne angelegte Spannung im Britton-Robinson-Puffer gemessen) und eine Tropfmenge von 2,57 mg/sec.

Als Bezugselektrode diente eine gesättigte Quecksilbersulfatelektrode, die selbst hergestellt wurde (23). Die Sulfatelektrode wurde durch einen mit gesättigter K_2SO_4 -Lösung gefüllten Heber mit der zu untersuchenden Lösung verbunden. Die Potentialangaben in den Polarogrammen beziehen sich auf die mit Kaliumsulfat und Quecksilber-I-sulfat gesättigte Quecksilber-Quecksilbersulfatelektrode als Nullpunkt. Umrechnungen auf das Potential der Normalwasserstoffelektrode wurden im Text besonders erwähnt. Bei Empfindlichkeitsangaben beziehen sich die Zahlen auf den vollen Skalenausschlag.

Bei den Autoxydationsversuchen wurde mit Luft begast, die mit Hilfe einer Aquariumpumpe so in die Reaktionslösung eingeleitet wurde, daß durch eine vorgeschaltete mit Wasser gefüllte Waschflasche etwa 3 Blasen pro Sekunde strömten. Die Temperaturen der untersuchten Lösungen wurden durch Eintauchen des Elektrolysegefäßes in ein Wasserbad auf $20 \pm 1^\circ\text{C}$ gehalten. Die Autoxydationsversuche wurden nicht unter völligem Ausschluß von Licht durchgeführt. Das Elektrolysegefäß wurde, bedingt durch die Aufstellung des Polarographen, von schwachem, diffusem Tageslicht getroffen.

b) Anodische Oxydationen

Alle vier untersuchten Phenolcarbonsäuren geben bei der Oxydation an der tropfenden Quecksilberelektrode auf den Polarogrammen gut auswertbare Stufen. (Abb. 9, 10, 11 und 12). Diese Aufnahmen wurden alle in einem Puffer vom pH-Wert 6,70 registriert. Die auf jeder Abbildung sichtbare obere Kurve gibt den Verlauf der Stromspannungskurve wieder, wenn der verwendete Britton-Robinson-Puffer ohne Depolarisator elektrolysiert wird.

Beim Vergleich dieser vier Polarogramme erkennt man, daß sich die Phenolcarbonsäuren bei der anodischen Oxydation nahezu gleich verhalten. Lediglich die Halbstufenpotentiale verschieben sich von dem Wert -350 mV der 3.4.5-Trihydroxyphenyl-essigsäure zum Wert -360 mV der *δ*-(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure. Da die Quecksilber-Quecksilber-I-sulfatelektrode in einer gesättigten Kaliumsulfatlösung ein Potential von +650 mV (25) hat, bedeutet die Verschiebung der Halbstufenpotentiale zu größeren negativen Werten gegen die Quecksilbersulfatelektrode eine Verschiebung zu kleineren positiven Werten in der Wasserstoffskala.

Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die Polarogramme von zu Vergleichszwecken vermessenem Pyrogallol und Gallussäure. Hier ist zu erkennen, daß die Auswertung der anodischen Stufen dieser Verbindungen weniger günstig ist. Der diffusionsbegrenzte Strom geht schon sehr bald in einen Strom über, der beim anodischen Auflösen des Quecksilbers registriert wird.

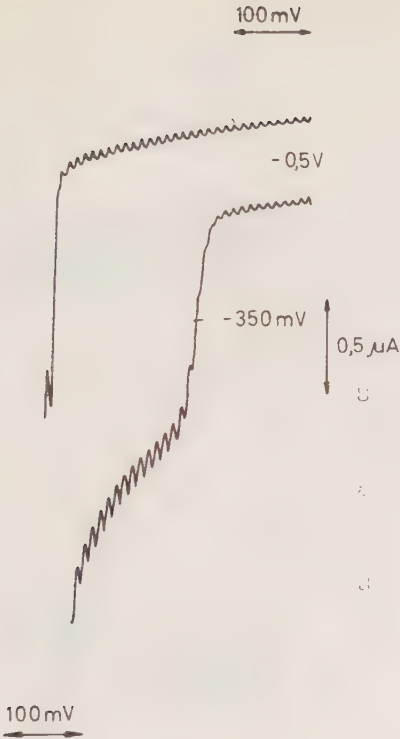


Abb. 9
Anodische Stufe von
3.4.5-Trihydroxy-phenyl-
essigsäure

Britton-Robinson-Puffer
pH 6,70
Empfindlichkeit: 5 μ A
Dämpfung: 4
 $c = 2 \cdot 10^{-4}$ m

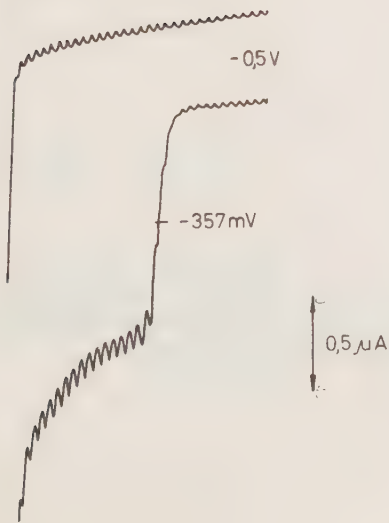


Abb. 10
Anodische Stufe von
 β -(3.4.5-Trihydroxy-
phenyl)-propionsäure

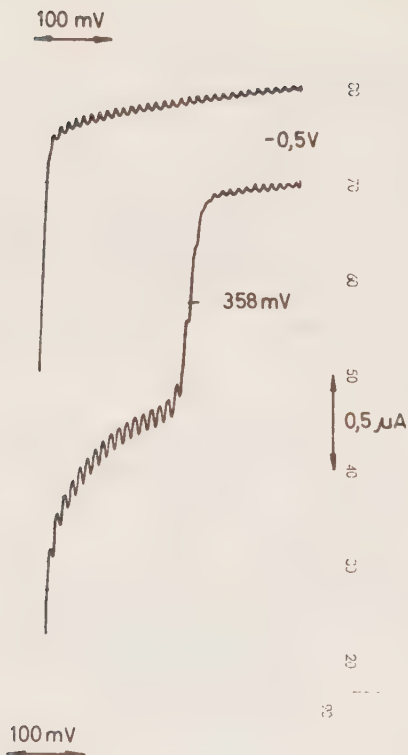


Abb. 11
Anodische Stufe von
 σ -(3.4.5-Trihydroxy-
phenyl)-buttersäure

Britton-Robinson-Puffer
pH 6,70
Empfindlichkeit: 5 μ A
Dämpfung: 4
 $c = 2 \cdot 10^{-4}$ m

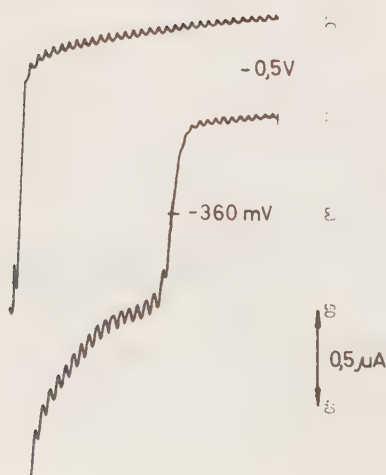


Abb. 12
Anodische Stufe von
 σ -(3.4.5-Trihydroxy-
phenyl)-valeriansäure

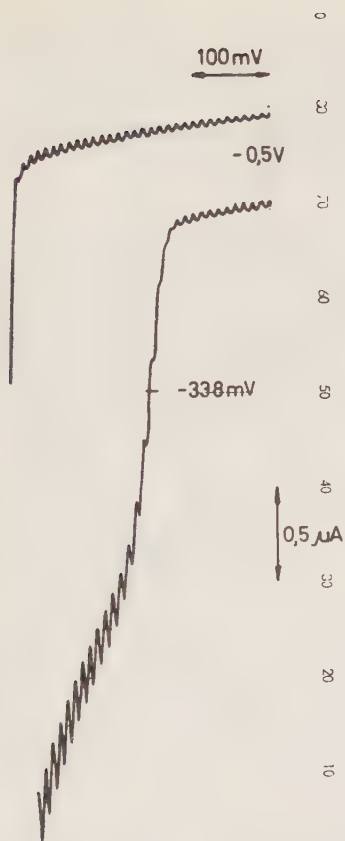


Abb. 13
Anodische Stufe von
Pyrogallol



Abb. 14
Anodische Stufe von
Gallussäure

Britton-Robinson-Puffer pH 6,70
Empfindlichkeit: 5 μ A
Dämpfung: 4
 $c = 2 \cdot 10^{-4}$ m

Die Halbstufenpotentiale, Pyrogallol -338 mV und Gallussäure -250 mV, zeigen, daß in dieser Untersuchungsreihe Gallussäure am schwersten oxydierbar ist. Vom Pyrogallol ist bis zur δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure eine Zunahme der Oxydierbarkeit zu beobachten.

Beim Vergleich der Polarogramme von Pyrogallol und Gallussäure mit denen der übrigen vier Phenolcarbonsäuren fällt sofort der nahezu doppelt so große Diffusionsgrenzstrom der beiden erstgenannten Verbindungen auf, eine Tatsache, die schlecht erklärbar ist. 3.4.5-Trihydroxy-phenylelessigsäure und die drei homologen höheren Säuren zeigen bei der anodischen Oxydation übereinstimmende Werte für die Diffusionsströme. Der auf Abbildung 12 erkennbare, um etwa 20 % kleinere Diffusionsstrom, den die δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure gibt, stellt keinen Widerspruch dar. Dieser kleinere Wert stimmt in guter Näherung mit dem Gehalt an Kristall-Dioxan, der bei der Aufnahme des NMR-Spektrums festgestellt wurde, überein.

Da die Polarogramme (Abb. 9 bis 12) in ihrer Form so stark übereinstimmen, werden von den betreffenden Säuren bei der Diskussion weiterer Eigenschaften jeweils immer nur von einer Säure die Abbildungen gezeigt. Dabei sei aber darauf hingewiesen, daß die übrigen drei Säuren die gleichen Eigenschaften haben und übereinstimmende Polarogramme ergaben.

Die anodischen Kurven in Abb. 15 zeigen, daß die Größe der Diffusionsgrenzströme linear abhängig von der Depolarisatorkonzentration ist. Die auf dem Bild sichtbaren Markierungen geben die Stufenhöhe in Millimetern auf dem Original an.

Die Werte für die Halbstufenpotentiale ändern sich bei Wechsel des pH-Wertes. Diese Änderung beträgt etwa 60 mV pro pH-Einheit. Abb. 16 zeigt die Polarogramme der δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure bei verschiedenen pH-Werten. Im Bereich von pH 4,28 bis pH 9,50 ändern sich Form und Größe der Kurven praktisch nicht. Eine weitere Beobachtung des Kurvenverlaufs und die genaue Registrierung des Halbstufenpotentials ist im stärker sauren Gebiet nicht möglich, weil hier die Kurvenform ungünstig ist. Der Diffusionsstrom geht, ohne eine deutliche Stufe auszubilden,

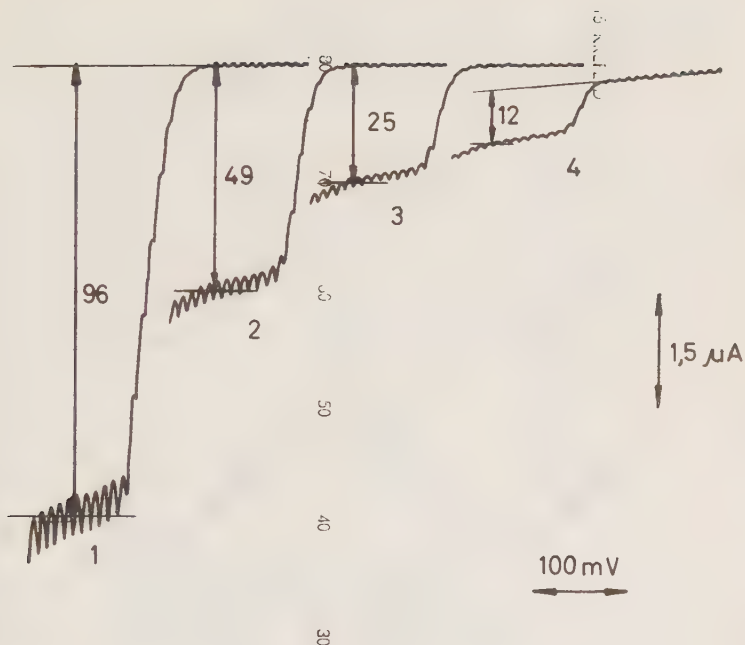


Abb. 15

Stufen der β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure bei verschiedenen Konzentrationen

Startspannung jeweils -0,5 V

Empfindlichkeit: $15 \mu A$

Dämpfung: $\frac{4}{1}$

Britton-Robinson-Puffer pH 6,50

Kurve 1 : $c = 0,8 \cdot 10^{-3} \text{ m}$

Kurve 2 : $c = 0,4 \cdot 10^{-3} \text{ m}$

Kurve 3 : $c = 0,2 \cdot 10^{-3} \text{ m}$

Kurve 4 : $c = 0,1 \cdot 10^{-3} \text{ m}$

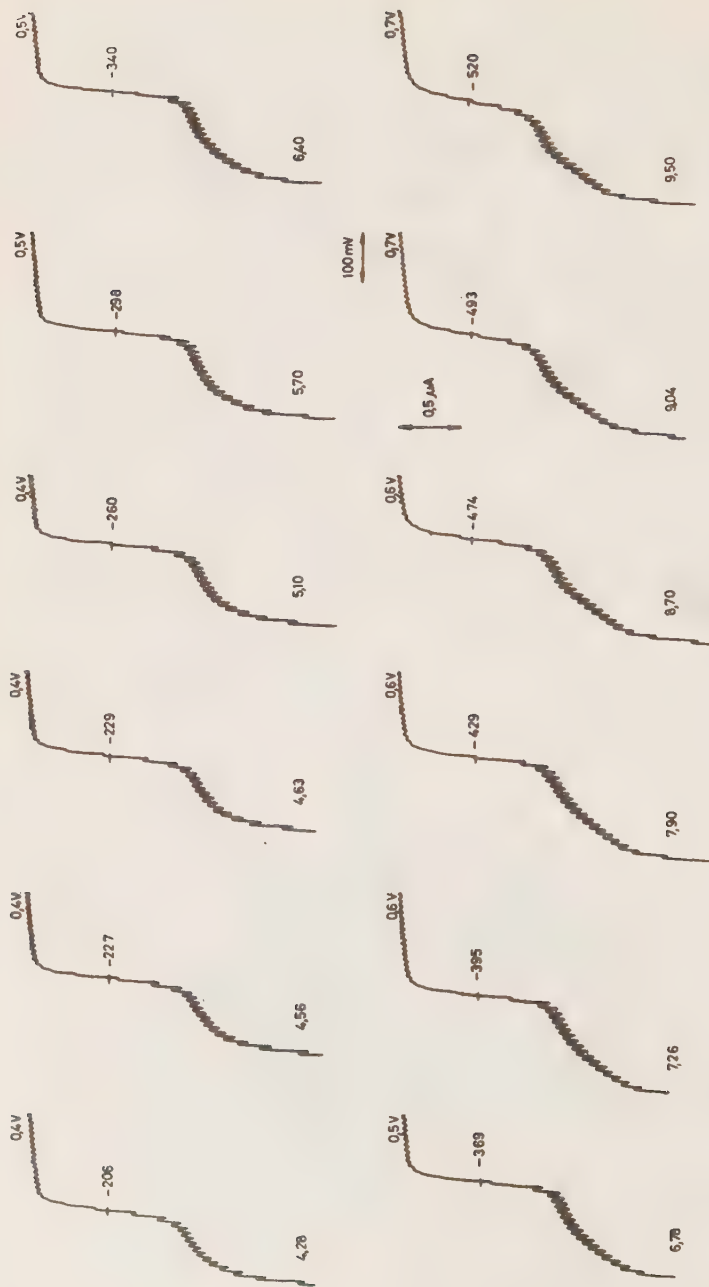


Abb. 16
Anodische Stufen von γ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure
pH-Abhängigkeit des Halbstufenpotentials
 $c = 2 \cdot 10^{-4}$ m
Dämpfung: 4
Empfindlichkeit: 5 μ A

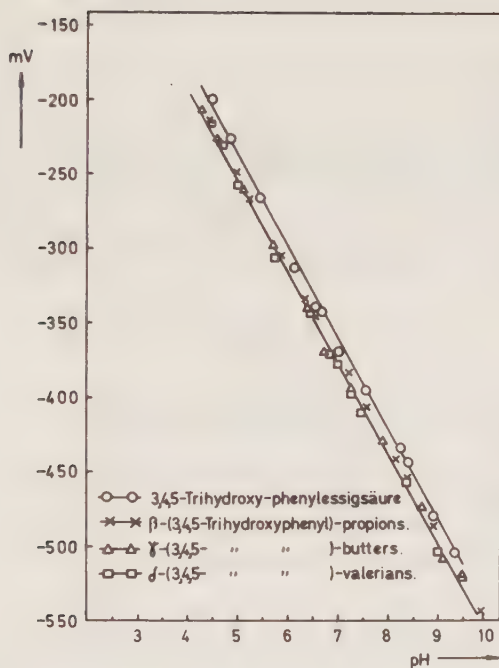


Abb. 17
Abhängigkeit der Halbstufenpotentiale
vom pH-Wert

Abb. 17 zeigt die pH-Abhängigkeit der Halbstufenpotentiale der untersuchten vier Phenolcarbonsäuren. Die einzelnen Meßwerte sind aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1

3.4.5-Trihydroxy- phenyllessigsäure		-(3.4.5-Trihydroxy- phenyl)-propionsäure		-(3.4.5-Trihydroxy- phenyl)-buttersäure		-(3.4.5-Trihydroxy- phenyl)-valeriansäure	
pH	mV	pH	mV	pH	mV	pH	mV
4,47	-200	4,40	-214	4,28	-206	4,46	-216
4,84	-226	4,95	-250	4,63	-229	4,70	-230
5,44	-266	5,24	-267	4,56	-227	5,00	-257
6,11	-313	5,85	-305	5,10	-260	5,76	-306
6,52	-339	6,32	-334	5,70	-298	6,39	-345
6,68	-343	6,55	-346	6,40	-340	6,87	-370
7,00	-369	7,20	-382	6,78	-369	7,01	-378
7,55	-396	7,58	-405	7,26	-395	7,25	-397
8,25	-434	8,20	-440	7,90	-429	7,51	-410
8,41	-444	8,41	-454	8,70	-474	8,36	-456
8,90	-470	8,93	-485	9,04	-493	9,02	-494
9,34	-496	9,90	-542	9,50	-520	9,50	-519

in den Strom der anodischen Quecksilberauflösung über. Im stärker alkalischen Bereich sind zwar weiterhin die Oxydationskurven registrierbar, jedoch wird dann infolge Phenolatbildung eine andere pH-Abhängigkeit des Halbstufenpotentials zu beobachten sein.

Im Idealfalle sind die Halbstufenpotentiale unabhängig von der Konzentration des betreffenden Depolarisators. Bei der Durchführung der vorliegenden Untersuchung fiel auf, daß diese Unabhängigkeit hier nicht gegeben war. Die folgende Tabelle zeigt den Einfluß der Konzentration auf das Halbstufenpotential, gemessen mit der β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure bei pH 6,70.

Tabelle 2

$c [\text{Mol} \cdot \text{Liter}^{-1}]$	HSP [mV]
$1,13 \cdot 10^{-3}$	-329
$0,91 \cdot 10^{-3}$	-338
$0,68 \cdot 10^{-3}$	-345
$0,50 \cdot 10^{-3}$	-351
$0,27 \cdot 10^{-3}$	-356
$0,11 \cdot 10^{-3}$	-357

Die beobachtete Änderung des Halbstufenpotentials mit der Depolarisatorkonzentration könnte dadurch erklärt werden, daß in diesem Fall das molare Verhältnis von Zusatzelektrolyt und Depolarisator 50 : 1 unterschreitet, wenn die zu polarographierende Substanz im Konzentrationsbereich von 10^{-3} m vorliegt. In diesem Fall würde durch den Mangel an Zusatzelektrolyt der Widerstand W der Lösung zu groß und dadurch bei großem i der Spannungsabfall $W \cdot i$ nicht mehr vernachlässigbar sein. Stackelberg (24) fordert eine 50 - 100 mal größere Konzentration an Leitsalz als an Depolarisator.

Im Konzentrationsbereich von $c = 10^{-4}$ m ändern sich die Werte für das Halbstufenpotential nicht oder nur unwesentlich. Es wurde daher die Registrierung der Polarogramme, die zur Ermittlung von Potentialen dienen sollten, immer bei einer Konzentration von $c = 2 \cdot 10^{-4}$ m durchgeführt.

Die bei einem pH-Wert von 6,70 gemessenen Halbstufenpotentiale müssen, wenn auf pH 0 umgerechnet werden soll, zu einem Wert von $58,2 \cdot 6,70 = 390$ mV addiert werden. Soll weiterhin auf die Wasserstoffskala umgerechnet werden, so muß zu dem auf pH 0 berechneten Wert noch der Betrag 650 mV (Potential der Quecksilber-Quecksilber-I-sulfatelektrode bei 25°C) zugezählt werden. Um Fehler, die durch die Meßanordnung auftreten (z.B. Spannungsabfall in der Elektrolysezelle durch den Widerstand der Pufferlösung und des Elektrolyten im Stromschlüssel), eliminieren zu können, wurden bei pH 6,70 auch Polarogramme von Chinhydron aufgenommen und das Halbstufenpotential zu -308 mV bestimmt. Die Umrechnung dieses Wertes auf pH 0 ergab

$$390 + 650 - 308 = +732 \text{ mV}$$

in der Wasserstoffskala. In der Literatur (25) wird ein Wert von +703,3 mV angegeben. Die Differenz von 29 mV zwischen diesen beiden Werten ist in erster Linie auf die oben erwähnten Fehler durch die Meßanordnung zurückzuführen. Beim Umrechnen von Halbstufenpotentialen der untersuchten Phenolcarbonsäuren auf pH 0 und die Wasserstoffskala wurde diese Differenz berücksichtigt. Zu erwähnen ist noch, daß die beim pH 6,70 angegebenen Potentiale die Mittelwerte aus zehn Messungen sind. Der mittlere Fehler der Mittelwerte errechnete sich zu $\pm 0,5$ mV. Nur bei der Untersuchung der pH-Abhängigkeit der Halbstufenpotentiale wurde jeweils ein Meßwert bei jedem angegebenen pH-Wert bestimmt.

Für die untersuchten Verbindungen ergeben sich nach Umrechnung auf pH = 0 und auf die Normalwasserstoffelektrode als Bezugselektrode folgende Potentiale

Pyrogallol	+673 $\pm$ 0,5 mV
Gallussäure	+761 $\pm$ 0,5 mV
3.4.5-Trihydroxy-phenylelessigsäure	+661 $\pm$ 0,5 mV
β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure	+654 $\pm$ 0,5 mV
γ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure	+653 $\pm$ 0,5 mV
δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure	+651 $\pm$ 0,5 mV

Diese umgerechneten Werte sind nicht streng identisch mit den Standard-Redoxpotentialen der elektrochemischen Spannungsreihe.

Auf polarographischem Wege gewonnene Potentiale enthalten immer Ungenauigkeiten, die unter anderem auch durch die Abhängigkeit des Halbstufenpotentials von der Wahl des Puffers mit verursacht werden. Weiter muß berücksichtigt werden, daß bei der Aufnahme anodischer Polarogramme praktisch immer nur die reduzierte Komponente vorliegt, das Standard-Redoxpotential aber definitionsgemäß nur in einem äquimolaren Gemisch der oxydierten und der reduzierten Komponente gemessen werden kann. Da o-Diphenole wegen der Unbeständigkeit der aus ihnen durch Oxydation entstehenden o-Chinone nicht der direkten potentiometrischen Bestimmung ihres Redoxpotentials zugänglich sind, greift man zu ihrer Kennzeichnung auf die polarographischen Daten zurück.

Pyrogallol und Gallussäure sind bereits polarographisch untersucht worden. J. Doskočil (26) gibt für Pyrogallol ein Potential von +663 mV an, während L. Horner und G. Geyer (27) +680 mV fanden. Beide Angaben beziehen sich auf pH 0 und die Wasserstoffnormalelektrode. Das im Rahmen dieser Untersuchung für Pyrogallol ermittelte Potential stimmt mit den Ergebnissen der genannten Autoren gut überein. Bei der Gallussäure, die A. K. Vlček, E. Špalek und L. Krátký (28) erstmalig polarographierten, kann keine Übereinstimmung der Daten festgestellt werden. Die tschechischen Autoren ermittelten bei einem pH-Wert von 7,0 +233 mV unter Verwendung einer Normalkalomelektrode. Die Umrechnung dieses Wertes auf pH = 0 und das Potential der Normalwasserstoffelektrode ergibt einen Wert von +920 mV. Der im Rahmen dieser Dissertation gemessene Wert beträgt +761 mV, weicht also um 160 mV von dem der obigen Arbeit ab. Es muß aber betont werden, daß die von Vlček und Mitarbeitern für die verschiedenen pH-Werte angegebenen Daten bei der Umrechnung auf die Wasserstoffskala und pH 0 zwischen 964 mV und 887 mV schwanken.

E. G. Ball und T. T. Chen (29), die Phenole mit einem Oxydationsmittel in Lösung reagieren ließen und aus der Potentialänderung eines Elektrodensystems auf das Redoxpotential der Phenole schlossen, geben für Pyrogallol +713 mV und für Gallussäure +799 mV an. Werden die von mir ermittelten polarographischen Werte mit den Ergebnissen von Ball und Chen verglichen, so

ergibt sich zwar auch eine Differenz von etwa 40 mV bei jeder Verbindung, aber beide Methoden zeigen recht genau die gleiche Differenz zwischen den Potentialen von Gallussäure und Pyrogallol. Die polarographisch gemessenen Werte für die beiden Verbindungen differieren um 88 mV, die von Ball und Chen gemessenen um 86 mV.

c) Autoxydationsversuche

A. K. Vlček, E. Špalek, L. Krátký und E. Havlíček (30) haben bereits die Bedingungen, unter denen Pyrogallol und Gallussäure der Autoxydation unterliegen, untersucht. Die Autoren fanden, daß Pyrogallol in neutralem Medium schon bei Zimmertemperatur durch Einleiten von Luftsauerstoff oxydierbar war, während Gallussäure bei gleichem pH-Wert erst bei höherer Temperatur mit Sauerstoff reagierte. Bei Zimmertemperatur setzte die Gallussäureautoxydation erst bei höheren pH-Werten ein. Diese Befunde stimmen überein mit der Größe der Halbstufenpotentiale dieser Verbindungen, von denen ja das des Pyrogallols um 88 mV niedriger liegt als das Potential der Gallussäure.

Auch im Rahmen dieser Untersuchung wurde geprüft, unter welchen Bedingungen die Phenolcarbonsäuren mit Luftsauerstoff reagierten. Die eingetretene Oxydation der Verbindungen konnte durch das Auftreten einer kathodischen Welle nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich, daß nach 20 Minuten langem Einleiten von Luft bei einem pH von 7,50 und einer Temperatur von 20°C durch kathodische Wellen nachweisbare Oxydationsprodukte auftreten (Abb.18). Dabei ist die Stufenhöhe in den abgebildeten Polarogrammen umso höher, je tiefer das Halbstufenpotential der betreffenden Verbindung ist.

Bei allen Autoxydationsversuchen wurde nach dem Einleiten von Luft der gelöste Sauerstoff, der nicht mit den Substanzen reagiert hatte, durch 10 Minuten langes Begasen mit Reinstickstoff wieder entfernt.

Bei einem pH von 6,50 waren nach Beendigung der Luftsauerstoffzufuhr praktisch keine Reduktionsstufen zu erkennen. Gallussäure wird bei 20°C, wie früher gezeigt wurde (31), erst oberhalb pH 10,0 mit merkbarer Geschwindigkeit oxydiert.

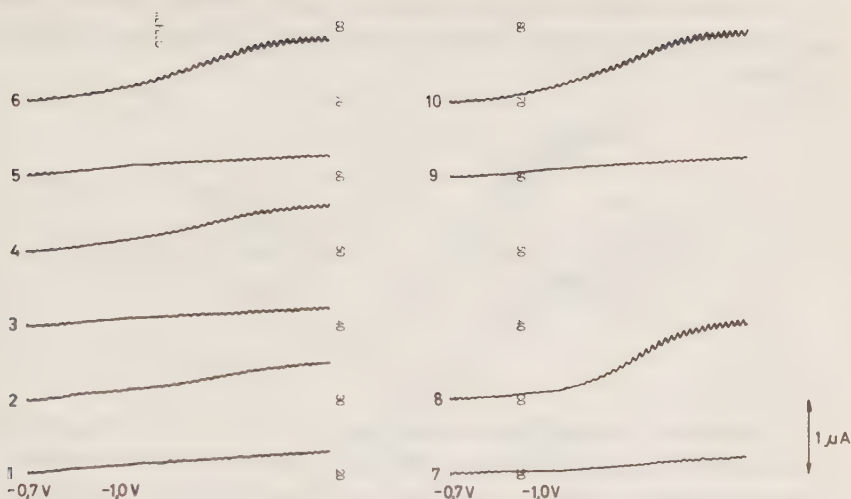


Abb. 18

Kathodische Stufen nach der Reaktion mit Sauerstoff

Britton-Robinson-Puffer pH 7,50

$c = 5 \cdot 10^{-4} \text{ m}$

Empfindlichkeit: $10 \frac{\mu\text{A}}{4}$

Dämpfung:

- Kurve 1: Pyrogallol-Lösung ohne Luft
- Kurve 2: Pyrogallol-Lösung nach Einleiten von Luft
- Kurve 3: 3.4.5-Trihydroxy-phenylessigsäure-Lösung ohne Luft
- Kurve 4: 3.4.5-Trihydroxy-phenylessigsäure-Lösung nach Einleiten von Luft
- Kurve 5: β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure-Lösung ohne Luft
- Kurve 6: β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure-Lösung nach Einleiten von Luft
- Kurve 7: γ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure-Lösung ohne Luft
- Kurve 8: γ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure-Lösung nach Einleiten von Luft
- Kurve 9: δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure-Lösung ohne Luft
- Kurve 10: δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure-Lösung nach Einleiten von Luft

Es wurde jeweils 20 Min. Luft durch die Lösung geleitet, anschließend der Sauerstoff durch 10 Min. langes Begasen mit Stickstoff wieder entfernt.

Die in Abb. 18 erkennbaren langgestreckten Stufen werden, wie ein Blindversuch zeigte, durch Wasserstoffperoxid hervorgerufen, das nach



entsteht.

Die Chinonstufe ist polarographisch unter den hier eingehaltenen Meßbedingungen nicht nachweisbar, da die entsprechenden o-Chinone sehr instabil sind und zu Dimerisierungen neigen.

Nicht nur durch das Auftreten einer kathodischen Welle ist die Autoxydation zu verfolgen, sondern auch durch Abnahme der Höhe der anodischen Welle (Abb. 19 und 20).

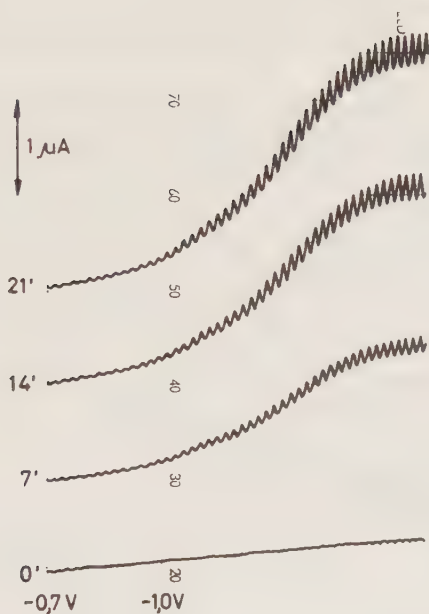


Abb. 19

Zunahme der kathodischen Welle bei fortschreitender Autoxydation

Britton-Robinson-Puffer pH 10,00
 $c = 5 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ OC1=CC=C(C(=O)O)C=C1-(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-
 buttersäure

Empfindlichkeit: 10 μ A

Dämpfung: 4

Die Polarogramme wurden von einer nicht mit Luft begasten Lösung, dann nach 7, 14 und 21 Min. langem Einleiten von Luft aufgenommen.

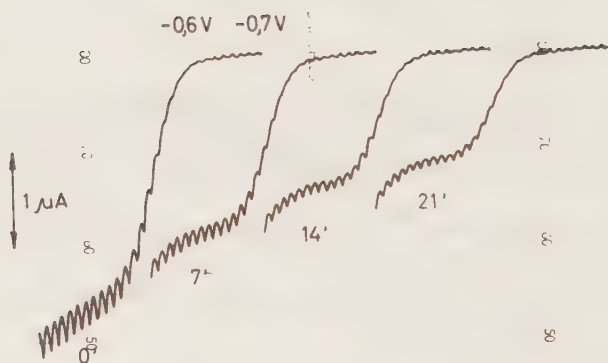


Abb. 20

Abnahme der Stufenhöhe von anodischen Kurven
der 2-(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure
bei fortschreitender Oxydation

Britton-Robinson-Puffer pH 10,00
Empfindlichkeit: 10 μ A
Dämpfung: 4
 $c = 5 \cdot 10^{-4}$ m

D Enzymatische Oxydationen

Es sollte geprüft werden, ob die phenolischen Verbindungen auch bei der Reaktion mit Luftsauerstoff unter dem Einfluß von Phenoloxydase ein vom Halbstufenpotential abhängiges Verhalten zeigen.

Mit Hilfe der Warburg-Technik konnte manometrisch die Sauerstoffaufnahme einer Lösung der betreffenden Phenolcarbonsäuren bei Einwirkung des Ferments verfolgt werden. Für die Messungen wurde ein Phosphatpuffer vom pH 6, dem Wirkungsoptimum der Phenoloxydase, verwendet. Bei diesem pH-Wert war, wie die Autoxydationsversuche zeigten, nicht eine Autoxydation der phenolischen Verbindungen zu befürchten. In allen Fällen wurden 2 ml einer 10^{-2} m Lösung der zu untersuchenden Substanz (hergestellt durch Auflösen der berechneten Einwaage Phenolcarbonsäure in Phosphatpuffer pH 6) eingesetzt. Diesen Lösungen wurden je 0,5 ml einer Fermentlösung zugefügt, die durch Verdünnen von 1 ml Stammlösung mit 4 ml Wasser erhalten wurde. Die Stammlösung enthielt 4,5 mg Fermentpräparation pro Milliliter. Eine Aktivitätskontrolle des Fermentes war in diesem Falle überflüssig, da nur eine vergleichende Messung angestrebt wurde, die durch Verwendung gleicher Volumina der verdünnten Fermentlösung möglich war. Bei $25^{\circ} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ wurden die Oxydationen durchgeführt. Die Schüttelfrequenz der Warburgapparatur betrug 120 Schwingungen pro Minute, die Amplitude wurde auf 1 cm festgelegt. Abb. 21 zeigt den Verlauf der Kurven, die den Sauerstoffverbrauch in Abhängigkeit von der Zeit beschreiben. Die Kurven zeigen, daß die vier dargestellten Phenolcarbonsäuren ein etwa gleiches Verhalten bei der Oxydation mit Luftsauerstoff unter Einfluß von Phenoloxydase haben. Der etwas größere Sauerstoffverbrauch der aus der Kurve der δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure zu entnehmen ist, wird auf einen Meßfehler zurückzuführen sein. Wesentlich ist, daß zu Beginn der Reaktion etwa übereinstimmende Reaktionsgeschwindigkeiten registriert werden. Gegen den Verlauf dieser vier Kurven heben sich deutlich die Kurven des Pyrogallols und der Gallussäure ab. Zu ähnlichen Meßergebnissen kam K. H. Frömming (32), der feststellte, daß die fermentative Oxydation des Pyrogallols und besonders die der Gallussäure

gering ist im Vergleich zur Chlorogensäure oder Kaffeesäure. Nach L. Horner und W. Dürkheimer (33) verläuft die Oxydation von Pyrogallol und Gallussäure unter CO_2 -Abspaltung zum Purpurogallin bzw. zur Purpurogallin-carbonsäure. Der bei der fermentativen Oxydation der in dieser Arbeit untersuchten Phenolcarbonsäuren so stark abweichende Kurvenverlauf der Sauerstoffaufnahme von dem Verlauf, den Pyrogallol und Gallussäure zeigen, deutet darauf hin, daß die erstgenannten Verbindungen bei der Einwirkung von Sauerstoff und Ferment keine CO_2 -Abspaltung geben. Die Natur der hier entstehenden Oxydationsprodukte müßten weitere Untersuchungen klären.

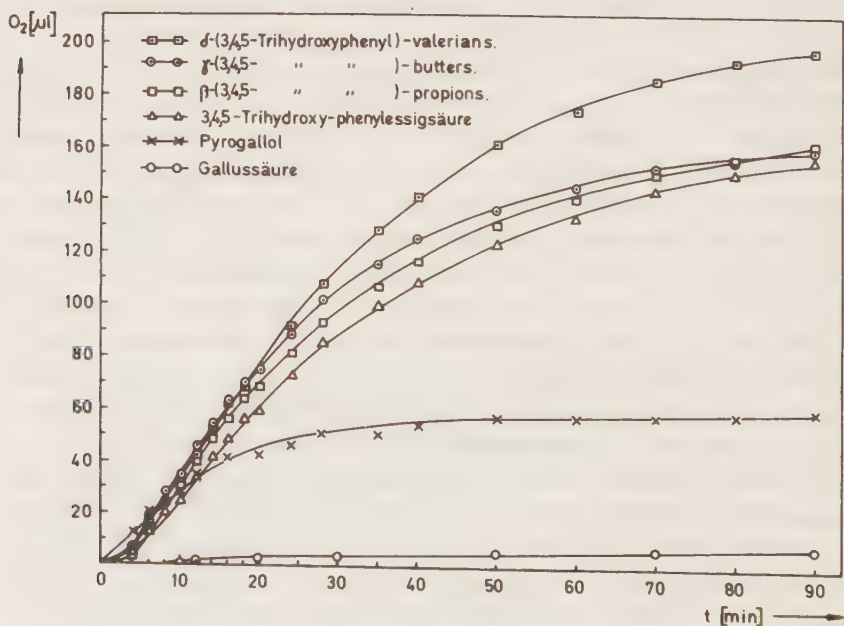


Abb. 21
Sauerstoffaufnahme in Abhängigkeit
von der Zeit bei Einwirkung von
Phenoloxydase

E Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Phenolcarbonsäuren synthetisiert:

- 3.4.5-Trihydroxy-phenylelessigsäure,
- β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure,
- γ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure und
- δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure.

Die Synthese wurde, ausgehend von der Gallussäure, so durchgeführt, daß die Seitenkette nach der Methode von Arndt und Eistert schrittweise verlängert wurde. Weitere Möglichkeiten zum präparativ befriedigenden Zugang einiger Zwischenprodukte dieser Synthesereihe wurden geprüft und dabei gefunden, daß sich vorteilhaft durch die Kondensation von Tribenzylgallusaldehyd und Malonsäure 3.4.5-Tribenzyloxy-zimtsäure gewinnen lassen kann. Aus dieser Verbindung ist durch Natriumamalgamreduktion die β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure darstellbar.

Die polarographischen Messungen ergaben, daß die Phenolcarbonsäuren von der substituierten Essigsäure bis zur Valeriansäure eine leichte Verschiebung des Halbstufenpotentials zu negativeren Werten, bezogen auf die Normalwasserstoffelektrode, zeigen.

Das Halbstufenpotential von Pyrogallol ist 12 - 22 mV höher als das der neuen Säuren, das der Gallussäure um 100 - 110 mV höher. Entsprechend sind die Bedingungen, unter denen Autoxydation dieser Verbindungen eintritt. Gallussäure reagiert bei 20°C erst oberhalb pH 10 mit Sauerstoff, während die übrigen Verbindungen schon bei pH 7,5 autoxydiert werden. Es müßte nun geprüft werden, etwa durch Kontrolle der Peroxidzahl von Fetten, denen diese Säuren als Oxydationsinhibitor zugesetzt werden, ob die synthetisierten Verbindungen als Antioxydantien besser brauchbar sind als Gallussäure und ihre Ester. Aufgrund des polarographischen Verhaltens müßte das in der Tat der Fall sein.

Die fermentative Oxydation der untersuchten phenolischen Verbindungen ergab, daß diese von Phenoloxydase als Substrat akzeptiert werden. Der Oxydationsverlauf weist jedoch darauf hin, daß Pyrogallol und Gallussäure nach einem anderen Reaktionsverlauf oxydiert werden als die vier Phenolcarbonsäuren. Es müßte

noch geprüft werden, ob und welche Art von Benzotropolonen bei der fermentativen Oxydation der Säuren entstehen.

F Präparativer Teil

Allgemeine Angaben:

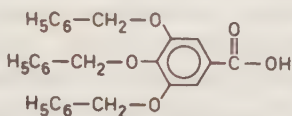
Alle Schmelzpunkte wurden im Lindström-Block bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 E in Kaliumbromid gemessen.

Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian-S-60-Gerät aufgenommen. Als Lösungsmittel diente D_2O , als innerer Standard Tetramethylsilan. Die Mikroanalysen wurden ausgeführt von I. Beetz, Kronach/OFR. und von der Analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Instituts.

Das zur Darstellung der Säurechloride benötigte Thionylchlorid wurde jeweils durch Kochen über Leinöl und anschließender Destillation gereinigt.

1. Tribenzylgallussäure VI (17)



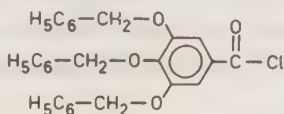
34,0 g = 200 mMol Gallussäure wurden mit 150 ml Benzylchlorid in 400 ml Äthanol bei Anwesenheit von 220 ml 5 n Natronlauge und 40 ml 40 % Kalilauge umgesetzt.

Die Aufarbeitung ergab nach Umkristallisation aus Äthanol 27,0 g = 30,8 % d. Th. F : 192,5 - 194°C

$C_{28} H_{24} O_5$

MG. 440,5

2. Tribenzyl-galloylchlorid VII (34)

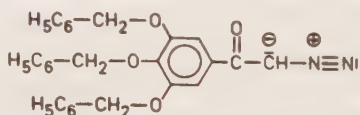


22,0 g = 50 mMol Tribenzylgallussäure wurden mit 100 ml Thionylchlorid und 100 ml Benzol (abs.) versetzt und gekocht. Nach der Aufarbeitung und der Umkristallisation aus Benzol-Petroläther wurden

21,2 g = 92,5 % d. Th. F : 112 - 114°C
erhalten.

C₂₈ H₂₃ ClO₄ MG. 458,9

3. 3.4.5-Tribenzyl-oxybenzoyl-diazomethan VIII



11,5 g = 25 mMol Tribenzyl-galloylchlorid wurden in 100 ml Methylenchlorid (über Calciumchlorid getrocknet) gelöst. Diese Lösung wurde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß in eine durch Eis-Kochsalzmischung gekühlte Lösung von Diazomethan in 100 ml Äther so eingetropft, daß die Temperatur nicht über -15°C stieg (Dauer der Zugabe: etwa 1 Stunde). Die ätherische Lösung von Diazomethan wurde aus 10 g Nitrosomethylharnstoff bereitet und enthielt etwa 60 mMol Diazomethan (35).

Nach der Säurechloridzugabe wurde der Ansatz noch 1 Stunde unter Kühlung, dann 2 weitere Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, die gelbe Lösung rasch durch einen Faltenfilter filtriert und im Vakuum vorsichtig bei Zimmertemperatur eingeengt. Das im Destillationskolben zurückbleibende Öl kristallisierte bei der Zugabe von etwas Äther. Die gelben Kristalle wurden abgesaugt und mit etwas Äther und Petroläther gewaschen.

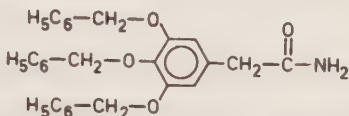
Ausbeute: 9,7 g = 83,5 % d. Th. F : 84 - 87°C

Für die weitere Umsetzung wurde das Produkt nicht gereinigt. Um eine analysenreine Substanz zu erhalten, wurden 1,2 g Diazoketon in 50 ml Äther unter Erwärmen gelöst, die Lösung filtriert und mit 50 ml Petroläther versetzt. Beim Stehen kristallisierten lange, gelbe Nadeln

0,8 g F : 98,5 - 99,5°C

$C_{29} H_{24} N_2 O_4$ MG. 464,5
 Ber.: C = 74,98 % H = 5,21 %
 Gef.: C = 74,89 % H = 5,34 %

4. 3.4.5-Tribenzyloxy-phenylacetamid IX



In einem 500 ml Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler wurde unter Einleiten von Ammoniak eine Lösung von 100 ml Dioxan, 50 ml konzentrierter Ammoniaklösung und 0,5 g Silbernitrat im siedenden Wasserbad erwärmt. Unter Rühren wurde dann eine Lösung von 5,0g = 10,8 mmol 3.4.5-Tribenzyloxybenzoyl-diazomethan in 50 ml Dioxan innerhalb von 45 Minuten zugetropft. Nachdem etwa die Hälfte der Diazoketonlösung eingetropft war, wurden dem Reaktionsgemisch weitere 0,5 g Silbernitrat in wenig konzentriertem Ammoniak gelöst zugesetzt. Nach beendeter Diazoketonzugabe wurde noch eine weitere Stunde im siedenden Wasserbad unter Ammoniakeinleitung erwärmt, dann die dunkle Lösung durch einen Faltenfilter filtriert und im Vakuum eingeeengt. Es verblieb im Destillationskolben ein dunkelbrauner, fester Rückstand. Dieser Rückstand wurde mit 100 ml Methanol ausgekocht, die methanolische Lösung rasch filtriert und dem Filtrat 100 ml Wasser zugesetzt. Dabei fielen gelblich-weiße Kristalle aus, die abgesaugt und mit Methanol-Wasser 1:1 gewaschen wurden.
 Ausbeute: 4,6 g F : 130 - 135°C

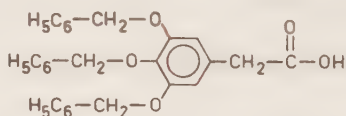
Durch Umkristallisation aus Benzol-Ligroin 1:2 wurden 3,90 g = 79,7 % d.Th. gelblich-weiße Kristalle F : 140,5-143°C erhalten.

Eine weitere Umkristallisation aus Methanol-Wasser 1:1, durchgeführt an einer kleinen Probe des erhaltenen Produktes, ergab einen Schmelzpunkt von 144 - 146°C

Carlsson und Mitarbeiter (18) geben einen Schmelzpunkt von 146°C an.

$C_{29} H_{27} NO_4$ MG 453,5

5. 3.4.5-Tribenzyloxy-phenylelessigsäure X



10,5 g = 23,2 mMol 3.4.5-Tribenzyloxy-phenylacetamid wurden in 300 ml Äthanol gelöst, 100 ml 25 % Kaliumhydroxidlösung zugesetzt und die Lösung 50 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die dunkelbraun gefärbte Lösung wurde nach der Filtration im Vakuum vorsichtig eingeeengt, der Destillationsrückstand nach dem Versetzen mit Wasser unter Eiskühlung mit 6 n Schwefelsäure vorsichtig angesäuert und mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der gelb-braune Rückstand kristallisierte.

Ausbeute: 9,1 g Rohprodukt

Durch Umkristallisation aus Methanol-Wasser 1:1 wurden

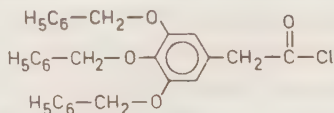
7,20 g = 68,5 % d. Th. F : 106,5 - 108° C

als weiße, verfilzte Nadeln erhalten.

Carlsson und Mitarbeiter (18) fanden F : 109° C

C₂₉ H₂₆ O₅ MG. 454,5

6. 3.4.5-Tribenzyloxy-phenylelessigsäurechlorid XI (18)



analog 2.

5,0 g = 11 mMol 3.4.5-Tribenzyl-phenylelessigsäure wurden in 50 ml abs. Benzol gelöst und mit 10 ml Thionylchlorid 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und des überschüssigen Thionylchlorides wurde der Rückstand in 40 ml Benzol aufgenommen und nach dem Filtrieren mit 200 ml Petroläther

versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden nach einigem Stehen im Eis abgesaugt.

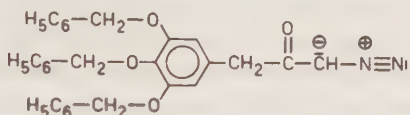
Ausbeute: 4,1 g = 78,9 % d. Th. F : 92,5 - 95°C

Die Substanz war noch braun gefärbt, wurde aber ohne weitere Reinigung verarbeitet.

Carlsson und Mitarbeiter (18) verwendeten für ihre Versuche ein unreines, öliges Produkt.

$C_{29} H_{25} ClO_4$ MG. 473,0

7. 3.4.5-Tribenzyloxyphenylacetyl-diazomethan XII



analog 3.

4,1 g = 8,67 mmol 3.4.5-Tribenzyloxy-phenylacetylchlorid wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan aus 10 g Nitrosomethylharnstoff umgesetzt. Das nach der Aufarbeitung anfallende gelbe Öl wurde mit wenig Äther verrieben, die dabei gebildeten Kristalle abgesaugt.

Ausbeute: 2,3 g = 55,5 % d. Th. F : 82 - 84°C

Für die Analyse wurde eine kleine Probe aus Äther-Petroläther umkristallisiert.

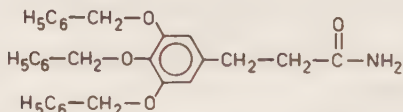
Gelbe Kristalle F : 82,5 - 84°C

$C_{30} H_{26} N_2 O_4$ MG. 478,6

Ber.: C = 75,30 % H = 5,48 %

Gef.: C = 75,55 % H = 5,85 %

8. β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionamid XIII



analog 4.

2,0 g = 4,19 mMol 3.4.5-Tribenzyloxyphenylacetyl-diazomethan wurden in 50 ml Dioxan gelöst. Diese Lösung wurde in eine auf 80°C erwärmte Mischung von 50 ml konzentrierter Ammoniaklösung, 50 ml Dioxan und 0,5 g Silbernitrat unter Rühren und Einleiten von Ammoniak eingetropft. Nach insgesamt zweistündigem Erwärmen wurde filtriert und aufgearbeitet. Durch Auskochen des Rückstandes mit Methanol und Fällern mit Wasser wurden 1,8 g Rohprodukt erhalten.

Durch Umkristallisation aus Benzol-Cyclohexan 1:1 konnten fast weiße Kristalle gewonnen werden.

0,85 g = 43,5 % d. Th. F : 121 - 125°C

Zur Analyse wurde eine Probe ein weiteres Mal aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert.

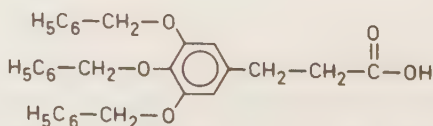
F : 124,5 - 126,5°C

C₃₀ H₂₉ NO₄ MG. 467,6

Ber.: N = 2,99 %

Gef.: N = 2,88 %

9. β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure XIV



analog 5.

0,5 g = 1,07 mMol β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionamid wurden durch Kochen in 30 ml Äthanol und 10 ml 25 % Kalilauge verseift. Die Aufarbeitung ergab 0,45 g kristallines Rohprodukt. Zur Reinigung wurde die Substanz in Benzol gelöst und die entstandene Lösung so lange mit Ligroin versetzt, bis die an der Eintropfstelle auftretende Trübung gerade noch verschwand. Beim Stehen im Kühlschrank bildeten sich Kristalle.

Ausbeute: 0,35 g = 70 % d. Th. F : 91 - 93°C

Zur Analyse wurde die Substanz noch zweimal aus Benzol-Ligroin (3:5) umkristallisiert.

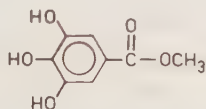
Weißer Kristalle F : 101 - 103°C

C₃₀ H₂₈ O₅ MG 468,6

Ber.: C = 76,90 % H = 6,02 %

Gef.: C = 76,71 % H = 6,27 %

10. Gallussäuremethylester XV (20)



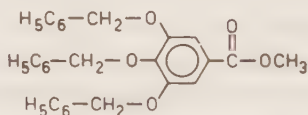
500 g = 2,94 Mol Gallussäure wurden in 1500 ml Methanol heiß gelöst und in die wieder erkaltete Lösung HCl-Gas eingeleitet. Die Aufarbeitung ergab

421 g = 77,8 % d. Th. F : 196 - 198°C

Der rohe Ester wurde ohne weitere Reinigung verarbeitet.

C₈ H₈ O₅ MG 184,1

11. Tribenzylgallussäuremethylester XVI (19)



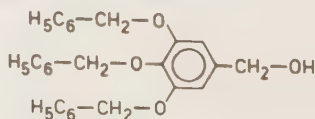
Die Vorschrift, die Clinton und Geissmann zur Benzylierung von Gallussäuremethylester ausgearbeitet hatten, wurde etwas modifiziert.

60,0 g = 326 mMol Gallussäuremethylester wurden in 400 ml Cyclohexanon (durch Destillation von Wasser befreit) gelöst. Die Lösung wurde mit 160 g fein gepulvertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat (bei 140°C getrocknet) versetzt und die Suspension unter Rühren zum Sieden erhitzt. Unter ständigem Sieden (Rückflußkühler) wurden 160 g = 1,27 Mol Benzylchlorid innerhalb von 1 Stunde eingetropft und anschließend noch weitere 7 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann nach dem Abkühlen in Wasser gegossen, etwa 0,5 l Benzol zugesetzt und die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt. Nach dem Waschen mit Wasser wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der gelb-braune, kristalline Rückstand wurde aus Benzol-Ligroin 1:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 88,0 g = 59,5 % d. Th. F : 87 - 88°C

C₂₉ H₂₆ O₅ MG. 454,5

12. 3.4.5-Tribenzylglyoxy-benzylalkohol XVII (18)



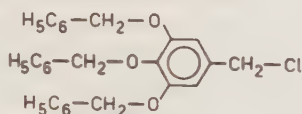
62,5 g = 137,7 mMol 3.4.5-Tribenzylgallussäuremethylester wurden in 250 ml Dioxan (über Na getrocknet) unter leichtem

Erwärmen gelöst und diese Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren zu 10 g Lithiumalanat in 250 ml Äther getropft. Nach anschließendem vierstündigem Kochen wurde aufgearbeitet. Bei der Umkristallisation aus Methanol fielen

43,5 g = 74,1 % d. Th. F : 107 - 108°C an.

C₂₈ H₂₆ O₄ MG. 426,5

13. 3.4.5-Tribenzyloxy-benzylchlorid XVIII (18)

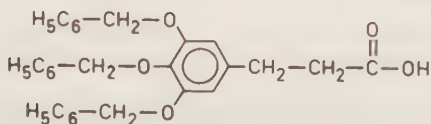


42,7 g = 100 mMol 3.4.5-Tribenzyloxy-benzylalkohol wurden in 500 ml abs. Äther mit 50 ml Thionylchlorid 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen im Vakuum wurde aus Chloroform-Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 28,4 g = 63,9 % d. Th. F : 102 - 103,5°C

C₂₈ H₂₅ ClO₃ MG. 444,9

14. β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure XIV



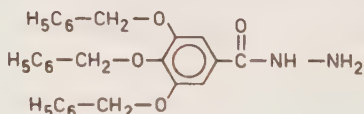
In 120 ml Äthanol wurden 0,36 g = 15,7 mMol Natrium gelöst. Nach Zugabe von 5,0 g = 31,3 mMol Malonsäurediäthylester und 7,0 g = 15,7 mMol 3.4.5-Tribenzyloxy-benzylchlorid wurde das Gemisch drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Kochen schieden sich Natriumchloridkristalle ab. Der Ansatz wurde nach Filtration mit 20 ml 40 % Kalilauge versetzt und 7 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit wurde mit 20 % Schwefelsäure

angesäuert und in 700 ml Wasser eingegossen. Die entstandene milchig-trübe Emulsion wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wurde im Metallbad auf 180°C erhitzt. Bei einer Badtemperatur von 140 - 150°C begann die CO₂-Entwicklung. Nach deren Beendigung wurde das erhaltene Öl in 120 ml Benzol gelöst und diese Lösung mit 200 ml Ligroin versetzt. Beim Stehen über Nacht schieden sich weiße Kristalle ab.

Ausbeute: 3,7 g = 50,4 % d. Th. F : 85 - 88°C

Durch viermalige Umkristallisation aus Benzol-Ligroin konnten 1,50 g der β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure vom Schmelzpunkt 97,5 - 98,5°C erhalten werden.

15. 3.4.5-Tribenzyloxy-benzoesäurehydrazid XIX (19)



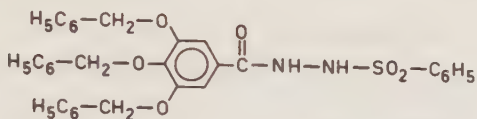
97,5 g = 215 mMol Tribenzylgallussäuremethylester wurden in 300 ml Monobutylglykol mit 26,5 g = 450 mMol Hydrazinhydrat (85 %) 7 Stunden unter Rückfluß gekocht.

Ausbeute: 77,5 g = 79,5 % d. Th. F : 169 - 173°C

C₂₈ H₂₆ N₂ O₄ MG 454,5

Der von Clinton und Geissmann angegebene Schmelzpunkt von 137 - 137,5°C wird nur dann gefunden, wenn die Substanz aus Aceton-Wasser umkristallisiert wird.

16. Benzolsulfonyl-gallhydrazid-tribenzyläther XX (19)

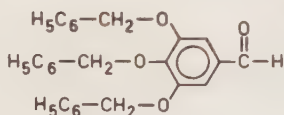


100,0 g = 220 mMol Tribenzyl-oxy-benzoesäurehydrazid wurden in 875 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und diese Lösung tropfenweise mit 48,5 g = 275 mMol frisch destilliertem Benzolsulfochlorid tropfenweise versetzt. Nach Abdestillieren des Pyridins im Vakuum wurde beim Verreiben des Rückstandes mit 2 % Salzsäure ein kristallines Rohprodukt erhalten. Die rohe Substanz gab nach der Umkristallisation aus Benzol gelbliche Kristalle.

Ausbeute: 90,0 g = 68,8 % d. Th. F : 160 - 163°C

C₃₄ H₃₀ N₂ O₆ S MG. 594,6

17. Tribenzylgallusaldehyd XXI (19)



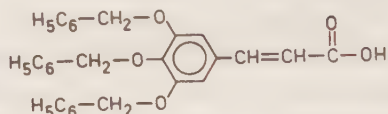
40,0 g = 67,3 mMol Benzolsulfonyl-gallhydrazid-tribenzyläther wurden in 300 ml Äthylenglykol auf 160°C erhitzt und bei dieser Temperatur unter Rühren 41 g fein gepulvertes wasserfreies Natriumcarbonat zugesetzt.

Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde mit Wasser verdünnt, der ausgefallene Aldehyd nach Stehen in Eis abgesaugt. Die Umkristallisation aus wässrigem Alkohol lieferte

17,9 g = 62,8 % d. Th. gelb-braune Kristalle F : 94 - 96°C

C₂₈ H₂₄ O₄ MG. 424,5

18. 3.4.5-Tribenzyloxy-zimtsäure XXII



22,0 g = 51,9 mMol Tribenzylgallusaldehyd wurden in 130 ml Pyridin (wasserfrei) zusammen mit 8,7 g = 82 mMol Malonsäure und 0,5 ml Piperidin unter Ausschluß von Feuchtigkeit 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Dabei war zu Beginn der Erwärmung lebhaftes CO₂-Entwicklung zu beobachten. Das Pyridin wurde dann im Vakuum so weit wie möglich abdestilliert und in das verbleibende dunkelbraune Öl gekühlte verdünnte Salzsäure gerührt. Dabei begannen sich nach kurzer Zeit Kristalle zu bilden. Nach Stehen über Nacht war der gesamte Rückstand durchkristallisiert. Die gelben Kristalle wurden abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 16,8 g = 69,4 % d. Th. F : 158 - 160°C
weiße, flockige Kristalle.

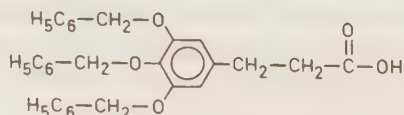
Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Benzol umkristallisiert. F : 158,5 - 160°C

C₃₀ H₂₆ O₅ MG. 466,5

Ber.: C = 77,23 % H = 5,62 %

Gef.: C = 77,45 % H = 5,63 %

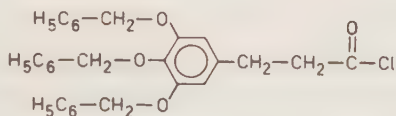
19. β-(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure XIV



In einem Gemisch aus 250 ml Dioxan und 200 ml Äthanol wurden 15,0 g = 32,2 mMol 3.4.5-Tribenzyloxy-zimtsäure gelöst und auf 60°C erwärmt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser fiel ein Teil der Substanz wieder aus. Unter Rühren wurden bei einer Temperatur zwischen 60 und 70°C in die Suspension portionsweise 150 g Natriumamalgam (4,20 g Na = 182,5 mMol) zugegeben. Kurz nach Zugabe der ersten Amalgamportion ging die ausgefallene Zimtsäure wieder in Lösung. Die Dauer der Amalgamzugabe betrug 9 Stunden. Durch öftere Zugabe von kleinen Mengen Eisessig wurde eine zu stark alkalische Lösung vermieden. Nach beendigter Reduktion wurde die fast farblose Lösung vorsichtig filtriert und durch Destillation im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittelanteil befreit. Die ausgefallene weiße Substanz wurde, nachdem das Gemisch noch mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert worden war, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Benzol-Ligroin 1:1 konnten schöne weiße Nadeln erhalten werden.

Ausbeute: 13,8 g = 91,5 % d. Th. F : 97 - 100°C

20. β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionylchlorid XXIII



analog 2.

15,0 g = 32 mMol β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionsäure wurden in 150 ml abs. Benzol mit 20 ml Thionylchlorid 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in 75 ml abs. Benzol gelöst und der Lösung 400 ml Petroläther zugesetzt. Nach kurzem Stehen kristallisierte das Säurechlorid in weißen Nadeln.

Ausbeute: 13,9 g = 89,2 % d. Th.

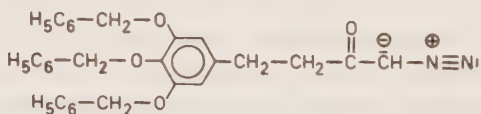
Das Säurechlorid wurde ohne weitere Reinigung verarbeitet. Eine kleine Probe der Substanz zeigte nach einer weiteren

Umkristallisation aus Benzol-Petroläther einen Schmelzpunkt von 84 - 85°C.

Eine Analyse wurde von dem Säurechlorid nicht angefertigt.

$C_{30} H_{27} ClO_4$ MG. 487,0

21. β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionyl-diazomethan XXIV



analog 3.

13,9 g = 28,5 mMol β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionylchlorid wurden in 100 ml Methylenchlorid (über Calciumchlorid getrocknet) gelöst und diese Lösung mit Diazomethan (aus 20 g Nitrosomethylharnstoff) in 200 ml Äther + 100 ml Methylenchlorid umgesetzt. Das nach der Aufarbeitung verbleibende gelbe Öl konnte durch Verreiben mit wenig Äther zur Kristallisation gebracht werden.

Ausbeute: 11,3 g = 73,4 % d. Th. F : 90,5 - 92,5°C

Zur Analyse wurde eine Probe aus Äther umkristallisiert.

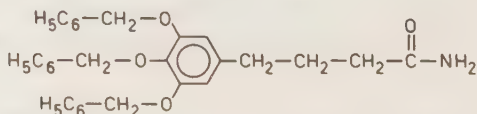
Grobe, gelbe Kristalle F : 94,5 - 96°C

$C_{31} H_{28} N_2 O_4$ MG. 492,6

Ber.: C = 75,60 % H = 5,73 %

Gef.: C = 75,64 % H = 5,89 %

22. δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyramid XXV



analog 4.

13,5 g = 27,4 mMol rohes β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionyl-diazomethan wurden in 100 ml Dioxan gelöst und diese Lösung in ein auf 80 - 85°C erwärmtes Gemisch von 200 ml Dioxan, 50 ml konz. Ammoniaklösung und 1,5 g Silbernitrat eingetropft. In den Reaktionskolben wurde Ammoniak eingeleitet. Nach zweistündigem Erwärmen wurde filtriert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mit 600 ml Methanol ausgekocht und die entstandene Lösung heiß filtriert. Bei Zugabe von 60 ml Wasser bildeten sich gelbe Blättchen.

Ausbeute: 12,0 g = 91 % d. Th. F : 163,5 - 165,5°C

Eine weitere Umkristallisation aus Methanol gab 9,10 g schwach gelbliche Blättchen F : 168 - 171°C

Für die Analyse wurde eine Probe aus Benzol umkristallisiert.

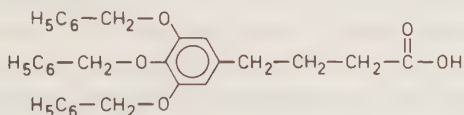
Weiß, glänzende Blättchen F : 170 - 171,5°C

C₃₁ H₃₁ NO₄ MG. 481,6

Ber.: N = 2,91 %

Gef.: N = 2,76 %

23. γ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-buttersäure XXVI



analog 5.

15,0 g = 31,2 mMol γ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyramid wurden in 650 ml Äthanol mit 100 g Kalilauge 25 % 50 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die braun gefärbte Lösung wurde filtriert, im Vakuum weitgehend eingengt und die verbleibende wässrige Emulsion nach Ansäuern mit 6 n Schwefelsäure mit Chloroform extrahiert. Bei der Aufarbeitung wurde ein braunes Öl gewonnen, das nach kurzer Zeit kristallisierte. Dieses Produkt wurde mit 1 l Cyclohexan ausgekocht, die Lösung heiß filtriert und die Substanz kristallisieren lassen.

Ausbeute: 11,8 g = 78,2 % d. Th. gelbe Kristalle F : 84-86°C

Zur Analyse wurde eine Probe erst aus Cyclohexan-Hexan 1:1 und dann aus Hexan umkristallisiert.

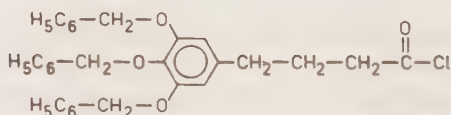
Weiß, stark verfilzte Nadeln F : 89,5 - 90°C

$C_{31}H_{30}O_5$ MG. 482,6

Ber.: C = 77,15 % H = 6,27 %

Gef.: C = 77,10 % H = 6,37 %

24. γ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyrylchlorid XXVII

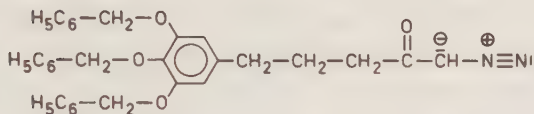


5,0 g = 10,36 mMol γ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-buttersäure wurden in 70 ml abs. Äther gelöst, der Lösung 4 Tropfen Pyridin und dann 2 ml Thionylchlorid zugesetzt und der Ansatz unter Feuchtigkeitsausschluß über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die braune Lösung wurde vom ausgeschiedenen Pyridiniumchlorid filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig wasserfreiem Benzol aufgenommen und die Lösung wieder unter reduziertem Druck eingeeengt. Um sicher zu sein, daß keine leicht flüchtigen Verunreinigungen mehr vorhanden waren, wurde noch zweimal in Benzol gelöst und wieder eingeeengt. Das als ölig, braun gefärbter Rückstand verbleibende Säurechlorid konnte nicht kristallin erhalten werden.

Ausbeute: 5,1 g = 98,3 % d. Th.

$C_{32}H_{29}ClO_4$ MG. 501,0

25. γ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyryl-diazomethan XXVIII



analog 3.

5,1 g = 10,0 mMol γ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyrylchlorid wurden in 70 ml wasserfreiem Äther gelöst und diese Lösung unter Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung in 100 ml einer ätherischen Lösung von Diazomethan (aus 10 g Nitrosomethylharnstoff) eingetropft.

Bei der Aufarbeitung wurde ein gelbes Öl erhalten, das langsam kristallisierte.

5,5 g stark klebrige, gelbe Kristalle.

Eine Probe des rohen Diazoketons wurde auf einer Tonplatte abgepreßt und die dabei schon gut getrockneten Kristalle mit wenig Äther verrieben und abgesaugt.

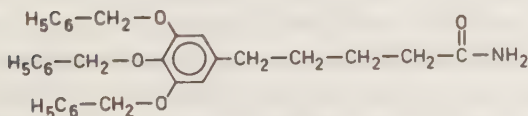
F : 70,5 - 71,5°C

C₃₂ H₃₀ N₂ O₄ MG. 506,6

Ber.: C = 75,87 % H = 5,97 %

Gef.: C = 76,02 % H = 6,27 %

26. δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-valeramid XXIX



analog 4.

9,1 g = 18 mMol δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-butyryl-diazome-
than (Rohprodukt, bestehend aus stark klebrigen Kristallen) wur-
den in 120 ml Dioxan gelöst.

Ein Gemisch von 200 ml Dioxan, 50 ml konz. wässrige Ammoniak-
lösung und 1,5 g Silbernitrat wurden unter Einleiten von Ammoniak
auf 70°C erwärmt, dann unter Rühren obige Diazoketonlösung ein-
getropft. Die Aufarbeitung ergab einen dunkelbraunen Rückstand,
der mit 360 ml Methanol ausgekocht wurde. Die Methanollösung
wurde heiß filtriert und mit 190 ml Wasser versetzt. Die ausge-
fallene, kristalline Substanz wurde abgesaugt.

Ausbeute: 7,3 g = 81,9 % d. Th. hellbraune Kristalle

F : 130 - 132°C

Zur Analyse wurde eine Probe des Amides aus Methanol-Wasser um-
kristallisiert.

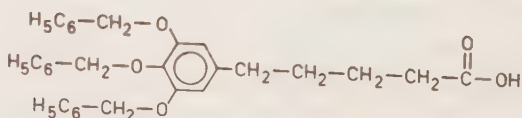
F : 134 - 136°C gelbliche Kristalle

C₃₂ H₃₃ NO₄ MG. 495,6

Ber.: N = 2,83 %

Gef.: N = 2,84 %

27. δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-valeriansäure XXX



analog 5.

5,0 g = 10,1 mMol δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-valeramid wur-
den in 220 ml Äthanol mit 100 g Kaliumhydroxidlösung 30 % 75
Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der stark braun gefärbten
Lösung wurde nach der Filtration durch Einengen im Vakuum das
Äthanol weitgehend vertrieben und die zurückbleibende wässrige
Emulsion vorsichtig mit 6 n Schwefelsäure angesäuert.
Durch Ausschütteln mit Chloroform wurde die substituierte Vale-
riansäure als Öl erhalten, das nach kurzer Zeit kristallisierte.

Die Umkristallisation aus Hexan-Cyclohexan 1:1 ergab
4,15 g = 82,6 % d. Th. F : 95 - 97°C.

Da die Substanz noch deutlich gelb gefärbt war, wurde nochmals
aus Benzol-Ligroin umkristallisiert (in 100 ml Benzol gelöst,
100 ml Ligroin zugesetzt, die Lösung filtriert und zum Filtrat
weitere 200 ml Ligroin hinzugefügt).

3,8 g schwach gelbliche Kristalle F : 95,5 - 97°C.

Zur Analyse wurde noch einmal aus Benzol-Ligroin (3:5) umkri-
stallisiert.

Fast weiße Kristalle F : 96,5 - 97,5°C

C₃₂ H₃₂ O₅ MG. 496,6

Ber.: C = 77,39 % H = 6,50 %

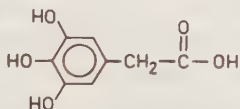
Gef.: C = 77,06 % H = 6,44 %

Hydrogenolyse der Benzylgruppen

Die Hydrierungen wurden in Dioxan vorgenommen, das durch Kochen
über Kaliumhydroxid und anschließender Destillation gereinigt
worden war.

Als Katalysator diente Palladium-Kohle-Katalysator mit 10 % Pd.
Die eingesetzte Menge Katalysator betrug 10 % der Gewichtsmenge
an zu hydrierender Substanz. Nach beendiger Wasserstoffaufnahme
wurden Hydrieransätze filtriert und im Vakuum eingengt.

28. 3.4.5-Trihydroxy-phenylelessigsäure I



2,5 g = 5,6 mMol 3.4.5-Tribenzyloxy-phenylelessigsäure

50 ml Dioxan

250 mg Pd/C (10 %)

Hydriertemperatur: 45 - 50°C

Wasserstoffaufnahme: 368 ml H₂ Berechnet: 377 ml H₂

Dauer der Hydrierung: 90 Min.

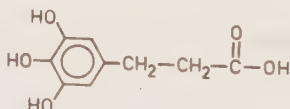
Das als farbloses Öl anfallende Rohprodukt wurde durch Verreiben mit wenig Essigester-Petroläther 1:1 zur Kristallisation gebracht, anschließend das kristalline Rohprodukt aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. (Dabei wurde die Säure in Essigester gelöst, das gleiche Volumen Petroläther zugegeben und die Substanz im Kühlschrank kristallisieren lassen).

Ausbeute: 0,62 g = 60 % d. Th. weiße, grobe Kristalle

F : 159 - 162°C

Birkinschaw und Mitarbeiter (15) fanden einen Schmelzpunkt von 161°C.

29. β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure II



4,68 g = 10 mMol β -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-propionsäure
50 ml Dioxan

500 mg Pd/C (10 %)

Hydriertemperatur: 50 - 55°C

Wasserstoffaufnahme: 765 ml H₂ Berechnet: 720 ml H₂

Dauer der Hydrierung: 85 Min.

Nach der Aufarbeitung verblieb ein farbloses Öl, das in wenig Essigester gelöst und durch Zusatz von viel Petroläther wieder gefällt wurde. Beim Stehen im Kühlschrank erfolgte Kristallisation.

1,85 g schmutzig-weiße Kristalle F : 112 - 133°C

Das noch unreine Produkt wurde in 130 ml Essigester gelöst, die Lösung mit 185 ml Petroläther versetzt, filtriert und dem Filtrat weitere 150 ml Petroläther zugesetzt (die sich an der Eintropfstelle bildende Trübung verschwand gerade noch) und im Kühlschrank die Substanz kristallisieren lassen.

Ausbeute: 1,3 g = 65,3 % d. Th. grobe, weiße Kristalle

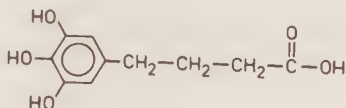
F : 145,5 - 147,5°C

C₉ H₁₀ O₅ MG. 198,2

Ber.: C = 54,55 % H = 5,09 %

Gef.: C = 54,26 % H = 5,03 %

30. δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-buttersäure III



4,82 g = 10 mMol δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-buttersäure
50 ml Dioxan

500 mg Pd/C (10 %)

Hydriertemperatur: 50 - 55°C

Wasserstoffaufnahme: 747 ml H₂ Berechnet: 723 ml H₂

Dauer der Hydrierung: 120 Min.

Erst nach vierzehntägigem Stehen im Vakuumexsikkator begann die Substanz langsam zu kristallisieren. Nachdem alles durchkristallisiert war, wurde eine Probe dieser noch schmierigen Kristalle auf einem Tonteller abgepreßt. Es konnten so 410 mg schmutzig-graue Kristalle erhalten werden.

F : 103 - 110°C.

Durch Lösen dieser Probe in Essigester und Zugabe von Ligroin bis zur deutlichen Trübung konnte erreicht werden, daß sich beim längeren Stehen im Kühlschrank langsam Kristalle bildeten. Auf diese Weise wurden 190 mg schwach grau gefärbte, grobe Kristalle erhalten.

F : 115 - 117°C

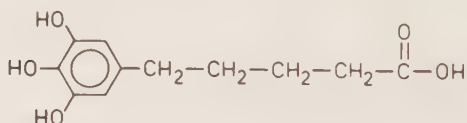
C₁₀ H₁₂ O₅ MG. 212,2

Ber.: C = 56,60 % H = 5,70 %

Gef.: C = 56,38 % H = 5,99 %

Eine Ausbeuteangabe ist nicht möglich, da das als Rohprodukt anfallende Öl hartnäckig Lösungsmittel festhielt und nur eine Probe dieser Substanz für die Analyse und die polarographischen Messungen gereinigt wurde.

31. δ -(3.4.5-Trihydroxyphenyl)-valeriansäure IV



3,0 g = 6,04 mmol δ -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-valeriansäure
50 ml Dioxan

300 mg Pd/C (10 %)

Hydriertemperatur: 45 - 50°C

Wasserstoffaufnahme: 445 ml H₂ Berechnet: 446 ml H₂

Dauer der Hydrierung: 240 Min.

Nach der Aufarbeitung fielen 2,20 g eines farblosen Öles an, das bald kristallisierte.

Eine Probe dieser kristallinen Masse wurde auf einem Tonteller abgepreßt. Auf diese Weise wurden 250 mg eines noch unreinen kristallinen Produktes gewonnen.

Grau-weiße Kristalle F : 86 - 92°C.

Diese 250 mg rohe Valeriansäure wurden mit 25 ml eines Essigester-Ligroin-Gemisches (3:7) versetzt, das Lösungsmittel zum Sieden erhitzt und beim Sieden noch 3 ml Essigester zugesetzt. Nach kurzem Kochen wurde von einem geringen Anteil nicht gelöster Substanz filtriert und dem Filtrat 6 ml Ligroin zugesetzt. Beim Stehen im Kühlschrank bildeten sich nach einigen Tagen schöne weiße, grobe Kristalle.

200 mg F : 98 - 100°C.

Auch hier ist eine Ausbeuteangabe nicht möglich, da das zuerst isolierte Rohprodukt noch Lösungsmittel festhielt und nur eine kleine Probe gereinigt wurde. Wie schon auf Seite 19 erwähnt, enthielt auch dieses Produkt noch Dioxan.

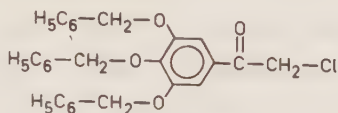
C₁₁ H₁₄ O₅ MG. 226,2

C₁₁ H₁₄ O₅ · 1/2 C₄ H₈ O₂ MG. 270,3

Ber.: C = 57,77 % H = 6,71 %

Gef.: C = 57,87 % H = 6,36 %

32. 3.4.5-Tribenzyloxyphenyl-chlormethylketon XXXI



2,5 g = 5,39 mMol 3.4.5-Tribenzyloxybenzoyl-diazomethan wurden in 100 ml Dioxan gelöst, dieser Lösung 30 ml konz. Salzsäure zugesetzt und das Reaktionsgemisch nach Beendigung der Stickstoffentwicklung noch 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und nach dem Abkühlen die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt.

2,5 g F : 102 - 106°C

Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert.

1,8 g = 70,6 % d. Th. weiße Nadeln F : 111 - 112°C.

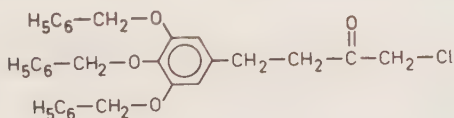
Eine weitere Umkristallisation erhöhte den Schmelzpunkt nicht mehr.

C₂₉ H₂₅ Cl O₄ MG. 473,0

Ber.: Cl = 7,50 %

Gef.: Cl = 7,81 %

33. β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-äthyl-chlormethylketon XXXII



analog 32.

1,0 g = 2,03 mMol β -(3.4.5-Tribenzyloxyphenyl)-propionyl-diazomethan wurden in 50 ml Dioxan gelöst und dieser Lösung 15 ml konz. Salzsäure zugesetzt.

Die Aufarbeitung ergab nach der Umkristallisation aus Methanol-Wasser weiße Nadeln.

Ausbeute: 550 mg = 54,1 % d. Th. F : 105,5 - 107,5°C.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Methanol umkristallisiert.

Weiße Nadeln

F : 108,5 - 109,5°C

$C_{31} H_{29} Cl O_4$

MG. 501,0

Ber.: C = 74,31 %

H = 5,84 %

Gef.: C = 74,33 %

H = 6,30 %

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) A. P. 2 511 802 ref. C.1950 II, 2866
- 2) A. P. 2 486 177 ref. C.1950 II, 595
- 3) K.J.H. van Sluis, Food Manufact. 26, 99-101 (1951)
- 4) B.R. Roy, Indian J. med. Res. 41, 201-205 (1953)
ref. C.1955, 9606
- 5) B.R. Roy, J. Sci. ind. Res. (New Delhi) 13, Sect. B,
496-99 (1954)
- 6) A. P. 2 772 169 ref. C.1958, 4349
- 7) A. P. 2 768 084 ref. C.1958, 4957
- 8) DBP 853 554 Kl. 53e ref. C.1953, 8477
- 9) Ss.Ss. Djatschenko und P.Ja. Potschinok
Mikrobiolog. J. (Kiew) 16, Nr. 2, 1954 ref. C.1958, 10727
- 10) N.P. 77 229 ref. C.1951 II, 1677
- 11) Schwz. P. 334 322 ref. C.1962, 10326
- 12) F. Houdouin und M. Loury, Rev. franc. Corps Gras 9,
552-56 (1962)
- 13) Handbuch der Lebensmittelchemie, 1. Bd., S. 1162,
Springer-Verlag 1965
- 14) Saburo Tamura, Kazuhiko Okuma und Tadahiko Hayashi,
J. agric. chem. Soc. Japan 27, 318-27 (1953)
- 15) J. H. Birkinshaw, A. Bracken, S.E.Michael und H. Raistrick,
Biochem. J. (London) 48, 67-74 (1951)
- 16) K. H. Slotta und J. Müller, Z. Physiolog. Chem. 238, 14-22
(1936)
- 17) C. J. Cavallito und J. S. Buck, J.Amer.chem.Soc. 65, 2140
(1943)
- 18) A. Carlsson, M. Lindqvist, S. Fila-Hromadko und H. Corrodi,
Helv. Chim. Acta 45, 270-75 (1962)
- 19) R. O. Clinton und T. A. Geissmann, J.Amer.chem.Soc. 65,
85-87 (1943)
- 20) C. Schöpf und L. Winterhalder, Ann. 544, 65 (1940)
- 21) L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution
Dr. Dietrich Steinkopf Verlag, Darmstadt, 2. Auflage (1966)
- 22) P. Yates, B. L. Shapiro, N. Yoda und J. Fugger,
J.Amer.chem.Soc. 79, 5756 (1957)
- 23) Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Bd. 3/2 S. 93
- 24) M. v. Stackelberg, Polarographische Arbeitsmethoden
Walter de Gruyter & Co., Berlin 1950 S. 16
- 25) R. Brdička, Grundlagen der Physikalischen Chemie
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1958 S. 641

- 26) J. Doskočil, Kollektion Czechoslov. Chem. Commun. 15,
599-613 (1950)
- 27) L. Horner und E. Geyer, Chem. Ber. 98, 2009-2045 (1965)
- 28) A. K. Vlček, E. Špalek und L. Krátký
Techn. hlídka kozeluzska 24, 258-66 (1949)
- 29) E. G. Ball und T. T. Chen, J. Biolog. Chemistry 102,
691-719 (1933)
- 30) A. K. Vlček, E. Špalek, L. Krátký und E. Havlíček,
Chem. Obzor 25, 81-85 (1950)
- 31) M. Ludas, Diplomarbeit Freie Universität Berlin 1965
- 32) K. H. Frömming, Pharmazeut. Zeitg. 107, 166-68 (1962)
- 33) L. Horner und W. Dürkheimer, Z. Naturforschg. 14b, 744-46
(1959)
- 34) O. Th. Schmidt und A. Schach, Ann. 571, 33 (1951)
- 35) Org. Synthesis II, S. 165

L e b e n s l a u f

Am 16. März 1935 wurde ich als Sohn des Schulhausmeisters Rudolf Ludas und seiner Ehefrau Lina, geb. Kujus, in Berlin geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule wurde ich 1947 Schüler der Lessing-Oberschule in Berlin, die ich 1951 mit dem Versetzungszeugnis in die 11. Klasse verließ. Eine im Anschluß an den Schulbesuch bei der Firma Schering AG begonnene Chemielaborantenlehre beendete ich 1954 vorzeitig. Noch während der Lehrzeit begann ich, die Abendvorlesungen an der Ingenieurschule Beuth, Abt. Techn. Chemie, zu hören und bestand 1956 die Chemotechnikerprüfung. Anschließend besuchte ich die private Abendschule Dr. H. Stachowiak und legte im Oktober 1958 die Reifeprüfung für Nichtschüler beim Senator für Volksbildung in Berlin ab. Bis zum August 1958 war ich bei der Firma Schering AG als Chemielaborant bzw. Chemotechniker tätig.

Die Zulassung zum Chemiestudium an der Freien Universität Berlin erhielt ich zum Wintersemester 1958/59. Im Mai 1961 bestand ich die Diplom-Chemiker-Vorprüfung. Im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin fertigte ich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. G. Schenck meine Diplomarbeit mit dem Thema: „Über das polarographische Verhalten von Gerbstoffen und Gerbstoffabbauprodukten unter Berücksichtigung der Autoxydation“ an und bestand im November 1965 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung. Anschließend begann ich unter Anleitung von Herrn Professor Dr. G. Schenck im Pharmazeutischen Institut mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Seit November 1967 bin ich wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Broser, Eiden, Jahr, Lassen, Lautsch, Manecke, Plieth, Richter, G. Schenck, P.W. Schenk, Schmidt, Stranski, Ueberreiter und Vetter.

